

DER STELLENWERT DER INTERSTITIELLEN
STRAHLENTHERAPIE MIT RADIOAKTIVEN
JOD-125-SEEDS IN KOMBINATION MIT DER
PELVINEN LYMPHADENEKTOMIE ALS
BEHANDLUNGSMETHODE DES
PROSTATAKARZINOMS

Jan Berkowicz

Ludwig - Maximilians - Universität

München

1986

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-
Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern,
(Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Schmiedt).

Der Stellenwert der interstitiellen Strahlentherapie
mit radioaktiven Jod-125-Seeds in Kombination mit der
pelvinen Lymphadenektomie als Behandlungsmethode des
Prostatakarzinoms.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

J A N B E R K O W I C Z

aus

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Tauber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 1. 1986

G l i e d e r u n g

Einleitung:

- Methodik:
- a) Indikation zur interstitiellen Strahlentherapie.
 - b) Krankengut.
 - c) Operations- und Implantations-technik.
 - d) Strahlentherapeutische Schutzmaßnahmen.

Ergebnisse:

- a) Operationskomplikationen
- b) postoperativer Verlauf
- c) Lymphangiographie
- d) transrektale Feinnadelbiopsie
- e) prostataspezifische saure Phosphatasen
- f) Computertomographie
- g) Miktionsverhalten
- h) Sexualverhalten
- i) perkutane Nachbestrahlung

Diskussion:

- a) Komplikationsraten
- b) Staging-Problematik

- c) Überlebensraten
- d) Indikation zur Spickung
- e) Lymphknotenstaging
- f) Computertomographie
- g) Enzymimmunoassay
- h) Lymphadenektomie
- i) Verlaufsparemeter

Zusammenfassung:

Literaturverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

E I N L E I T U N G

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich circa 12.500 Männer an einem Prostatakarzinom. Von ihnen sterben jährlich 7000-8000 an oder mit dieser Krankheit ²⁴, S.17-18.

Es stehen zur Zeit drei verschiedene Behandlungsformen zur Verfügung:

- a) die radikale Prostatektomie
- b) die Strahlentherapie, interstitiell oder perkutan
- c) die systemische Therapie, gegengeschlechtlich, hormonell oder chemotherapeutisch.

Die Wahl der Therapieart wird erschwert durch das Auftreten der Krankheit in einem Lebensabschnitt, in dem die Lebenserwartung rapide absinkt und einen nicht voraussehbaren Erkrankungsverlauf.

Das Prostatakarzinom, ein bradytrophes Gewebe mit einem verlangsamten Stoffwechsel, entsteht in den peripheren Teilen der Drüse ⁴⁷. Es folgt in seiner weniger aktiven Form dem Weg des kleinsten Widerstandes und wandert Richtung Urethra und Drüsenmitte. Die mehr aktive Form durchbricht die Kapsel und invadiert das perivasculäre Gewebe; von dort aus kann eine schnelle Metastasierung erfolgen ⁴⁹.

Man muß zwischen der kurativen und der palliativen Zielsetzung unterscheiden, wobei als Voraussetzung jeder Therapie das Staging und das Grading stehen. Schon sehr früh war man bestrebt, zwischen latenten und aggressiven Tumoren zu unterscheiden, was dazu führte, das BRODERS1922 ¹³ großes Gewicht auf den histologischen Grad des Tumors legte. Ein hoher Malignitätsgrad bedeutet, daß ein Tumor aggressiveres Verhalten zeigt als bei einem Tumor niedrigeren Mali-

gnitätsgrades⁹¹, er breitet sich schneller aus und der Patient wird an der Krankheit schneller sterben. Als uneingeschränkt kurativ galt früher die Radikaloperation und mit Einschränkung die Strahlentherapie, für den Fall, daß der Tumor auf die Prostata beschränkt ist. Heute zählt man zu den kurativen Behandlungsmethoden die Prostatektomie und die Strahlentherapie^{3,10,17, 18, 34, 39, 69, 84, 85}. Ist es aber bereits zu einer Infiltration der Prostataumgebung gekommen, sind regionale Lymphknoten befallen oder liegen Fernmetastasen vor, so kommt die systemische Therapie als Palliativverfahren zur Anwendung.

Warum interstitiell bestrahlen?

Vergleicht man die perkutane mit der interstitiellen Strahlentherapie, so bieten sich bei der Letzteren zwei Vorteile:

1. eine höhere Tumorbestrahlungsdosis
2. eine wesentlich geringere Belastung der umgebenden Organe.

Abbildung 1 A und 1 B zeigen die Dosisverteilungen bei interstitieller Strahlentherapie mit Jod-125 im a.p. - und im seitlichen Strahlengang. Die Dosis innerhalb der Prostata beträgt circa 220 Gy, während am Blasenboden und Rektum Dosen zwischen 20 und 50 Gy erreicht werden. In Abbildung 1 C und 1 D sind die Dosisverteilungen der perkutanen Strahlentherapie im a.p. und im seitlichen Strahlengang eingezeichnet (Bestrahlungsfeld 6x6 cm, Rotationswinkel 360°, 4 MeV-Röntgenstrahlen). Die Dosis im Bereich der Prostata beträgt hier 60 Gy. Das Rektum wird in voller Ausdehnung mit 50 Gy belastet.

Die Vorteile der interstitiellen Strahlentherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie liegen vor allem in der, in der Weltliteratur beschriebenen, erheblich geringeren Inkontinenz- und Impotenzraten^{10,23,45,48,51,53,64,79,83, 84,88}. Viele Patienten schrecken gerade wegen der Gefahr

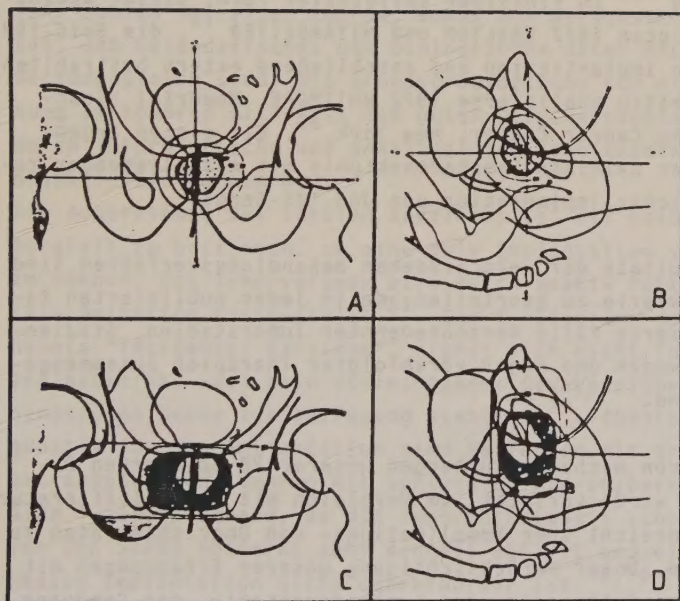


Abb. 1A-1D

(WANNENMACHER M., SOMMERKAMP H., KNÜFERMANN H., KUPHAL K.:
Deutsches Ärzteblatt 20, 1371 - 1377 (1979)).

einer möglichen Impotenz vor einer Radikaloperation zurück.

Versuche, interstitiell zu bestrahlen, wurden schon 1910 von PASCHKIS und TITTINGER⁶⁸ unternommen, indem sie Radium als umschlossenes Radionuklid über die Urethra in die Prostata führten. FLOCKS und MITARBEITER²⁶ verwendeten Gold¹⁹⁸ in flüssiger kolloidaler Form. Dieser Behandlung folgten 1972 CARLTON und MITARBEITER¹⁶, die Gold-198-Körnchen implantierten und anschließend extern bestrahlten. Gleichzeitig publizierte 1972 WHITMORE, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York⁹⁰, die ersten Ergebnisse der pelvinen Lymphadenektomie mit anschließender re-tropubischer Implantation von Jod-125-Seeds.

Die Resultate der verschiedenen Behandlungsverfahren sind oft schwierig zu beurteilen, da in jeder publizierten Patientenserie Fälle verschiedenster Tumorstadien, Stadieneinteilungen und sogar verabfolgter Therapien zusammengefaßt sind.

Anhand von Nachuntersuchungen unserer 28 operierten Patienten wurde versucht, im Vergleich mit der Weltliteratur, eine Übersicht über Komplikations- und Überlebensraten zu gewinnen. Unter Berücksichtigung unserer Erfahrungen mit der Feinnadelbiopsie, der Lymphadenektomie, der Computertomographie, der Knochenszintigraphie und des Enzymimmunoassays wurde versucht zur Behandlung des Prostatakarzinoms mit der interstitiellen Strahlentherapie kritisch Stellung zu beziehen.

M E T H O D I K

a) Indikation zur interstitiellen Strahlentherapie.

Die Indikation zur interstitiellen Strahlentherapie mit pelviner Lymphadenektomie deckt sich mit der Indikation zur radikalen Prostatektomie.

Die Patienten sollten nicht wesentlich über 70 Jahre alt sein und oder noch eine Lebenserwartung von mindestens fünf Jahren aufweisen können, wobei zur berücksichtigen ist, daß kalendarisches und biologisches Alter nicht immer deckungsgleich sind. Die Grundvoraussetzung für eine Spikung im höheren Alter ist ein guter Allgemeinzustand, der durch internistische und anästhesiologische Untersuchungen objektiviert werden muß.

Die Ausbreitung des lokalen Karzinoms ist mit besonderer Sorgfalt zu bestimmen, um eine gute Implantation vornehmen zu können. Das Tumolvolumen wird durch exakte rektale digitale Palpation festgestellt ⁵¹. Das T₀-Stadium, das sogenannte "incidental Karzinom", eignet sich nicht für eine Implantation, weil kein ausreichendes Gewebenvolumen für die benötigten Seeds zur Verfügung steht ^{77,78}. Ebenfalls ungünstig für die Implantation sind Patienten mit großen extrakapsulären Tumoren mit schlechter Abgrenzbarkeit, Stadium T₄ entsprechend, da die Tumorstadiumsdosis schon 1-2 cm von den Seeds entfernt sehr schnell abfällt und eine so genaue Implantation nicht durchführbar ist ^{40,76}. Der Patient sollte also die Tumorstadien T₁-T₃ aufweisen.

Einige Autoren ^{6,10,18,83,94} halten bei der Radikaloperation zusätzlich das begrenzt kapselüberschreitende Karzinom (T₃₋₄, pN₁₋₂, M₀) für erfolgreich operierbar.

Die N-Kategorie wird mit Hilfe der Lymphangiographie, der Computertomographie und dem Staging ermittelt und führt bei positivem juxta-regionären Befall (N₄) und beim

fixierten Lymphknotenpaket an der Beckenwand (N_3) zum Ausschluß des Patienten. Bei N_1 -Befunden, Befall eines einzigen homolateralen Lymphknotens, wird gespickt, um die kurative Chance der Lymphadenektomie wahrzunehmen ⁴. Unmittelbar postoperativ werden in diesen Fällen die Lymphknoten durch eine Becken- oder "extended-field"-Nachbestrahlung zusätzlich behandelt. Bei N_2 -Befunden, Befall von kontra- oder bilateralen Lymphknoten, wird auch gespickt, da die Prostata bereits freigelegt ist und die Applikation der Seeds keine wesentliche Belastung für den Patienten bedeutet. Beim Vorliegen eines hoch differenzierten Prostatakarzinoms wird nicht aktiv therapiert, sondern man beschränkt sich auf eine engmaschige Überwachung. Nieder- und mitteldifferenzierte Tumoren sind hingegen eine Indikation zur Spickung.

Mit Hilfe der Computertomographie und der Cystourethrographie wird festgestellt, ob genügend Prostatavolumen zur Verfügung steht.

Demnach richtete sich unsere Indikationsstellung zur interstitiellen Strahlentherapie nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Tumorstadium
2. Differenzierungsgrad
3. Prostatavolumen
4. Alter des Patienten

Kontraindikationen waren das Vorliegen von Fernmetastasen, der Befall juxta-regionärer und an der Beckenwand fixierter Lymphknoten, die Tumorstadien T_0 und T_4 , hohes Alter verbunden mit schlechtem Allgemeinzustand und eine Lebenserwartung unter 5 Jahren.

b) Krankengut

Zwischen Mai 1980 und August 1983 wurden 28 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, Stadien T_2 - T_3 , mit der bilateralen pelvinen Lymphadenektomie mit anschließender Implantation von radioaktiven Jod-125-Seeds behandelt. Es handelte sich um Patienten in einer guten körperlichen Konstitution mit einer Lebenserwartung von mindestens fünf Jahren. Das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug 67 Jahre (53-74 J.) (Abb.2). Zwölf Patienten waren zwischen 65-70 Jahre alt, fünf waren älter als 70 Jahre.

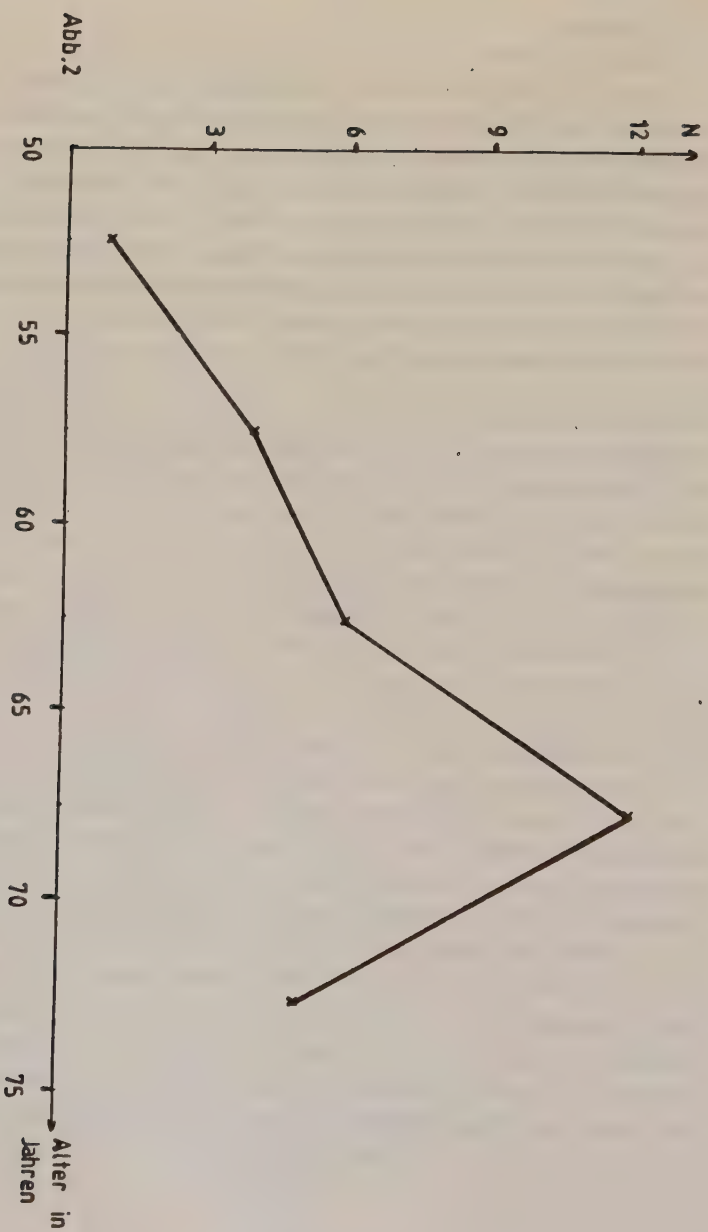
In der präoperativen Diagnostik wurden zum Ausschluß von Fernmetastasen als Screening-Methode Skelettszintigraphie und Serumphosphatasen mittels Enzymimmunoassay, Ausscheidungsurographie sowie Thorax- und Beckenröntgen eingesetzt. Das N-Stadium wurde bei 27 Patienten mit Hilfe der Lymphangiographie und bei einem Teil der Patienten mit zusätzlicher Hilfe der Computertomographie festgestellt. Ein Patient wurde wegen einer Kontrastmittelunverträglichkeit bei bestehender Hyperthyreose von der Lymphangiographie ausgeschlossen.

Die Tumorgröße wurde durch Computertomographie und rektale digitale Palpation ermittelt. Prostatagewebe zur zytologischen Auswertung wurde mittels transrektaler Feinnadelbiopsie entnommen. Hier wurde eine 20 cm lange Franzén-Nadel mit einem Außendurchmesser von 0,6 mm verwendet. Die Auswertung des zytologischen Grading erfolgte nach der Methode von BÖCKING und MITARBEITERN⁸ (Abb. 3, Tab. 1). Folgende Stadien und Differenzierungsgrade konnten festgestellt werden:

<u>Tabelle 2:</u>	In 7 Fällen	T_2	G_2
	In 2 Fällen	T_2	G_3
	In 8 Fällen	T_3	G_2
	In 11 Fällen	T_3	G_3

Altersverteilung der mit Jod-125-Seeds behandelten Kranken

- 8 -



Alter: $\bar{x} = 67 (53 - 74)$

Tab.1

Zytologisches Grading des Prostatakarzinoms

Diagnostisches Kriterium	Bewertungsziffer		
1. mittlere Kerngröße	(1)	(2)	(3)
2. Kerngrößenvariabilität	(1)	(2)	(3)
3. mittlere Nukleolengröße	(1)	(2)	(3)
4. Nukleolenvariabilität (Größe, Form, Zahl)	(1)	(2)	(3)
5. Zell- und Kerndissoziation	(1)	(2)	(3)
6. Kernordnung	(1)	(2)	(3)
Eine Summe von 6 - 10 entspricht Malignitätsgrad I			
11 - 14 entspricht Malignitätsgrad II			
15 - 18 entspricht Malignitätsgrad III			

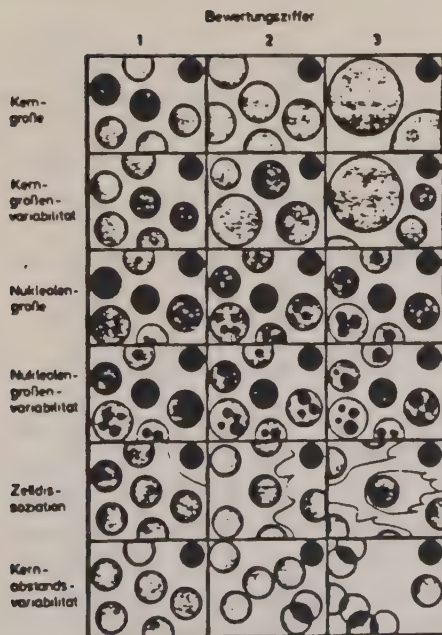


Abb3

(BÖCKING: Reproduzierbares zytologisches Malignitätsgradings des Prostatakarzinoms, Akt. Urol. 12 278-282 (1981)).

Tab. 2 : Stadieneinteilung, zytologischer Differenzierungsgrad und Lymphknotenstatus der mit Jod-125-Seeds behandelten Patienten.

Stadium	Grad	Pat.	pos. Lymphknoten	Lokalisation
T ₂	II	7	—	
	III	2	—	
T ₃	II	8	2	1 x iliaka inf.re. 1 x obturator li.
	III	11	3	2 x iliaka inf.li. 1 x obturator li.+iliaka inf li.
Total		28	5	

Die Verlaufsuntersuchungen wurden auf dem in Abbildung 4 dargestellten Schema festgehalten. Sie erfolgten im 1. Jahr 1/4, 1/2, 3/4 und jährlich, in den folgenden Jahren halbjährlich. Laborwerte, insbesondere prostataspezifische saure Phosphatasen, das Miktionsverhalten mit Uroflowmetrie und Restharnbestimmung, das Thoraxröntgen und die rektale digitale Palpation der Prostata wurde bei den Nachuntersuchungen durchgeführt. In der weiteren Verlaufsdiagnostik wurden herangezogen:

1. die transrektale Feinnadelbiopsie
2. die Computertomographie
3. die Skelettszintigraphie
4. das Becken-Röntgen

Die transrektalen Feinnadelbiopsien, die in 6-Monatsabständen folgten, wurden nach dem Regressionsschema von LEISTEN-SCHNEIDER und NAGEL⁵⁸ ausgewertet (Tab. 3). Im ersten postoperativen Jahr erfolgten die oben unter 2,3 und 4 angeführten Untersuchungen halbjährlich, später jährlich.

c) Operations- und Implantationstechnik

Entsprechend dem Vorgehen von WHITMORE⁹⁰ führten wir die pelvine Lymphadenektomie und anschließende Implantation der Jod-125-Seeds einzeitig in Allgemeinnarkose durch. Nach Legen eines Dauerkatheters und Plazieren eines Rektalschildes wurde der Patient in Rückenlage mit gespreizten Beinen gelagert. Außerdem zeigte es sich als günstig, wenn der Patient mit angehobenem Becken und leichter Kopf-

Nachuntersuchungsbogen für Patienten behandelt
mit Jod-125-Seeds.

OP-Datum:	Pat.-Nr.	
Datum der NU:		

großes Etikett

Lfd. NU-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Jahre postop. 1/12	1/4	1/2	3/4	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	

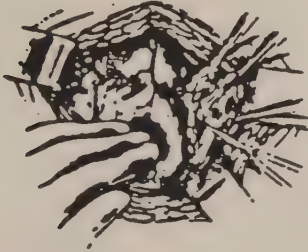
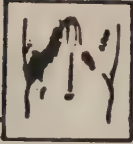
obligat bei jeder Nachuntersuchung	<u>Zwischenanamnese:</u>			
	Medikamente:			
	Gewicht:	Appetit:	Stuhl:	Miktions:
	Hämaturie:	Koliken:	Potenz:	n
	Sonstige Beschwerden:			Kontinenz:
	<u>Befund:</u>			
	Herz:	Lunge:	Leiste (LK7):	
	Auskultation:	Abdomen:	OP-Narbe:	
	Palpation:	M.G. (Hydrozele?)	Extremitäten:	
	Prostata:	Wirbels.: Uroflow:	(Restharn):	
<u>Rö.-Thorax:</u>				
<u>Labor:</u>				
Blutbild:	HC	Leuko	Thrombo	
Leberwerte:	GOT	GPT	γ-GT	
Phosphatasen:	AP	SP	PSP	
Elektrolyte:	Na	K	CO ₂	
Retentionswerte:	Krea	N	N-S	
Gerinnung:	Quick	PTT	BKS	
BKS:	ges.	alb.	Elpho	
Eiweiß:	Ery	Leuko	Bakt.	
Urin (chem.):	pH	Glukose	Prot.	
Urin (Sed.):				
b.NU 3,5- 11-Klinik	<u>Rö.-Becken:</u>		<u>CUG:</u>	<u>MCU:</u>
	<u>CT-Becken:</u>			
	<u>Seeds:</u>			
	<u>Knochenscan:</u>			
	<u>Feinnadelbiopsie:</u>			
<u>Beurteilung - Verlauf - Änderung zu Vorbefund:</u>				

Tab.3: Regressionsschema nach LEISTENSCHNEIDER und NAGEL⁵⁸.

Regressions- grad	Beurteilung des Therapieeffekts	Zytomorphologische Kriterien
0	sehr gut	Keine Tumorzellen nachweisbar
II	gut	teils unauffällige Prostataepithelien max. mittelgradige Atypien deutliche Regressionszeichen Zuordnung zu Karzinom nicht mehr sicher möglich
IV	ausreichend	vereinzelt kleine atypische Zellver- bände mit wenigen CA-typischen Kern- veränderungen durchweg deutliche Regressionszeichen
VI	mäßig	Karzinomverbände mit regelmäßig nach- weisbaren deutlichen Regressions- zeichen
VIII	schlecht	Karzinomverbände mit geringen Regressionszeichen
X	kein Effekt	Karzinomverbände ohne Regressions- zeichen

schräglage gelagert wurde. Somit konnten störende Darmschlingen nach cranial verlagert werden.

Nach einem Medianschnitt zwischen Nabel und Symphyse wurden extraperitoneal die Lymphknoten in Iliaca externa-, interna- und Obturatorgebiet exstirpiert. Blasen- und Prostata Vorderfläche sowie die dorso-lateralen Beckenwände (nach Durchtrennung des Ductus deferentes) wurden dabei extraperitoneal freigelegt (Abb. 5.1., 5.2.). Anschließend wurde der Lymphstrang über den äußeren Iliacalgefäßen zwischen Arterie und Vene längs geteilt und am distalen Ende ligiert und durchtrennt. Nach stumpfem Abschieben von der Beckenwand konnte dann die Fossa obturatoria (unter Schonung des Nervus obturatorius) ausgeräumt werden. Nach Entfernung dieses Lymphknotenblockes konnten noch die Lymphknoten im Bereich der A. iliaca communis entfernt werden. Auf sorgfältige Ligatur aller Lymphgefäße wurde geachtet, um postoperativen Lymphozelen vorzubeugen. Seit circa einem Jahr lassen wir ein pfenniggroßes offenes Fenster im Peritoneum, um damit eventuell entstandene Lymphabflußstörungen zu verhindern. Unter Mitarbeit eines Radiologen wurde dann mit Hilfe des Tasterzirkels die Dimension Länge und Breite der Prostata gemessen (Abbildung 5.3.). Die Tiefe konnte durch sagitales Einstechen einer Spicknadel ermittelt werden. Anhand eines von ANDERSON und MITARBEITER¹ entwickelten Nomogramms (Abb. 6) konnte die zu implantierende Gesamtaktivität, die Zahl der 125-Jod-Kapseln sowie die Abstände zwischen den einzelnen, einzustechenden Hohladeln, bestimmt werden. Die erforderlichen Hohladeln, mit einem Kaliber von 17 Gauge und einer Länge von 15 cm, wurden unter rektaler Kontrolle transprostatisch bis zur Rektumschleimhaut unter Aussparung von Urethra und Blasenboden eingestochen (Abb. 5.4.). Mit einem speziellen Applikator (Mick Applicator, Fa. Mick, Radio-Nuclear Instruments, Inc. New York) wurden dann, auch entsprechend des Nomogramms, die einzelnen Kapseln mit Hilfe des Radio-



1. Der Chirurg beginnt die Operation mit einer Inzision in der Mittellinie vom Umbilicus bis zum Os pubis.
2. Er führt eine extraperitoneale Lymphknoten-Disektion durch, um das genaue Stadium der Erkrankung zu bestimmen. Die Prostata wird dann retropubisch freigelegt.



3. Der Strahlentherapeut mißt dann die Größe der Prostata, berechnet die Anzahl der ^{125}I Seeds, die benötigt werden und ihre Platzierung über die gesamte Prostata.



4. Mehrere Kanülen vom Kaliber 17 werden in die Prostata eingeführt, gewöhnlich im Abstand von einem cm. Perforation der Urethra wird durch Palpieren des Urethra-Katheters vermieden.

Abb.5.1- 5.4 : Nach "Eine Methode der Behandlung von lokalisiertem Prostata-Karzinom mit Jod-125-Seeds" aus: 3 M Deutschland GmbH, Abt. Klinik-Produkte Heuss.

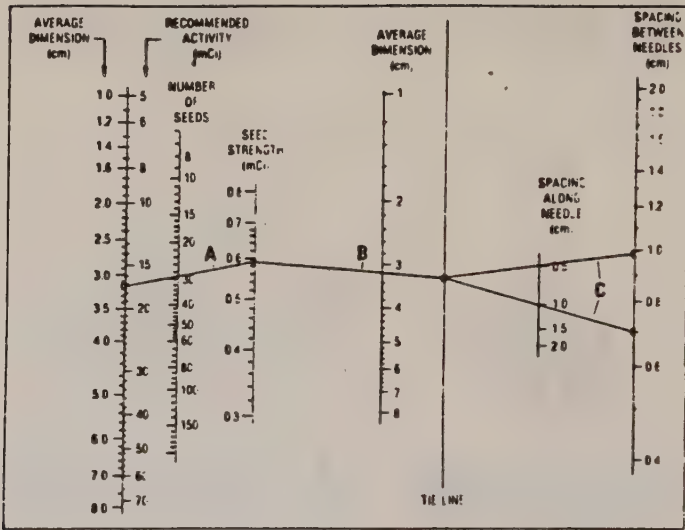
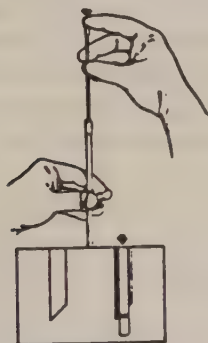


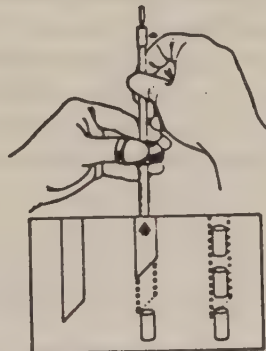
Abb.6: Nomogramm aus ANDERSON et al¹.



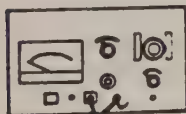
- 5.** In diesem Beispiel wird ein Mick-Applikator nacheinander an jede Kanüle angesetzt. Eine Kartusche, mit 10 I-125 Seeds geladen, wird vorher in dem Applikator befestigt.



- 6.** I-125 Seeds werden mittels der Kanülen durch Druck auf das Stylett des Applikators implantiert.



- 7.** Die Kanüle wird jeweils bei gleichzeitigem Ausstoß jedes Seeds einen halben cm zurückgezogen, bis die Kanüle vollständig aus dem Tumor herausgezogen ist.



- 8.** Nachdem die Kanülen und die Absaugflüssigkeit auf das Vorhandensein von gelösten Seeds untersucht worden sind, werden sie vollständig aus dem Tumor herausgezogen.

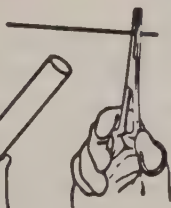


Abb. 5.5 - 5.8 : Nach "Eine Methode der Behandlung von lokalisiertem Prostata-Karzinom mit Jod-125-Seeds" aus: 3 M Deutschland GmbH Abteilung Klinik-Produkte Neuss.

logen in definierten Abständen längs der Hohladeln eingebracht (Abb. 5.5., 5.6.). Bei diesem Vorgang wurde besonders darauf geachtet, daß die Hohladeln nach jedem implantierten Seed cirka 0,5 cm zurückgezogen wurden. Dies war notwendig, weil die Länge eines Seeds 4,5 mm betrug und nur so eine Überlagerung vermieden werden konnte (Abb. 5.7.). Jede Hohladel sowie Absaugflüssigkeit wurde gründlich per Geigerzähler auf steckengebliebene oder verlorengegangene Seeds abgesucht (Abb. 5.8.). Nach Beendigung der Implantation wurden zwei Redon-Drainagen in jede Fossa obturatoria gelegt, die Wunde verschlossen und der Dauerkatheter zunächst belassen.

d) Strahlentherapeutische Schutzmaßnahmen.

Physikalische Daten des radioaktiven Jod-125:

- | | |
|---|---|
| - Halbwertszeit: | 60,2 Tage |
| - spez. Gammastrahlenkonstante: | $0,125 \frac{\text{R m}^2}{\text{hCi}}$ |
| - Photonenenergie: | 27-35 KeV |
| - Halbwertschichtdicke für Punktquelle in Wasser: | 3 cm |
| - Halbwertschichtdicke in Blei: | 0,025 mm |

Der Gammastrahler Jod-125 hat die Halbwertszeit von ca. 60 Tagen, d.h. innerhalb dieses Zeitraums ist die ursprüngliche Radioaktivität auf die Hälfte, nach 4 Monaten auf ein Viertel, nach 6 Monaten auf ein Achtel u.s.w., abgefallen, bis nach 600 Tagen praktisch keine Radioaktivität mehr nachweisbar ist.

Die relativ niedrige Photonenenergie von ca. 30 KeV Röntgen-K-Strahlung bedingt eine starke Absorption im Gewebe, welches die Dosisverteilung erheblich beeinflusst (Abb. 1 A, 1 B, S. 3).

Bei den implantierten Seeds handelt es sich um 0,8x4,5 mm große, verschweißte Titanstäbchen, die bei der Applikation eine Aktivität von ca. 0,5 mCi enthalten. Sie sind so versiegelt, daß ein Austritt der Strahlensubstanz bzw. eine Inkorporation praktisch unmöglich ist. Der radioaktive Stoff kann also weder metabolisiert noch ausgeschieden werden. Es ist jedoch möglich, daß Seeds nach der Implantation durch Penetration in die Blase, Harnröhre, das Rektum oder in den Wundbereich gelangen und so in den ersten postoperativen Tagen mit dem Dauerkatheter, den Exkrementen oder dem Verbandsmaterial in toto abgehen. Dies machte gewisse Strahlenschutzauflagen notwendig, um unkontrollierte Verluste radioaktiven Materials zu vermeiden:

1. Zur besseren Kontrolle wurde der behandelte Patient in einem Einzelzimmer untergebracht.
2. Exkremente, Wäsche und Verbandsmaterial wurden, ebenso wie der Boden und das Bett, im Patientenzimmer regelmäßig mit einem Meßgerät nach evtl. verlorengegangenen Seeds abgesucht. Bestand kein Verdacht auf Verlust konnte die Entsorgung in der gewohnten Weise folgen. Sicherheitshalber wurde während des stationären Aufenthaltes eine Chemikalientoilette verwendet.
3. Verlorenegegangene und wiedergefundene Seeds wurden in einer geeigneten Verpackung (allseitig umschlossene Blechdose oder Bleiröhrchen) im Giftschränk aufbewahrt bis es vom Strahlenbeauftragten oder einer anderweitig bevollmächtigten Person in den Abklingtresor des "heissen Labors" transportiert wurde.

4. Solange die Patienten stationär lagen wurden wiederholt Röntgenkontrollen durchgeführt. Es wurden Stereoaufnahmen angefertigt, die durch eine geringfügige Tischplattenverschiebung innerhalb zweier Belichtungen erhalten wurden. Erst wenn drei Kontrollaufnahmen, im mindestens 24-stündigem Abstand, angefertigt wurden und unveränderte Seedspositionen zeigten, wurde der Patient entlassen. Kontrollaufnahmen wurden regelmäßig bei den Nachuntersuchungen durchgeführt. Abbildung 7 zeigt eine solche Kontrollaufnahme, auf welcher die Seeds deutlich zu sehen sind.

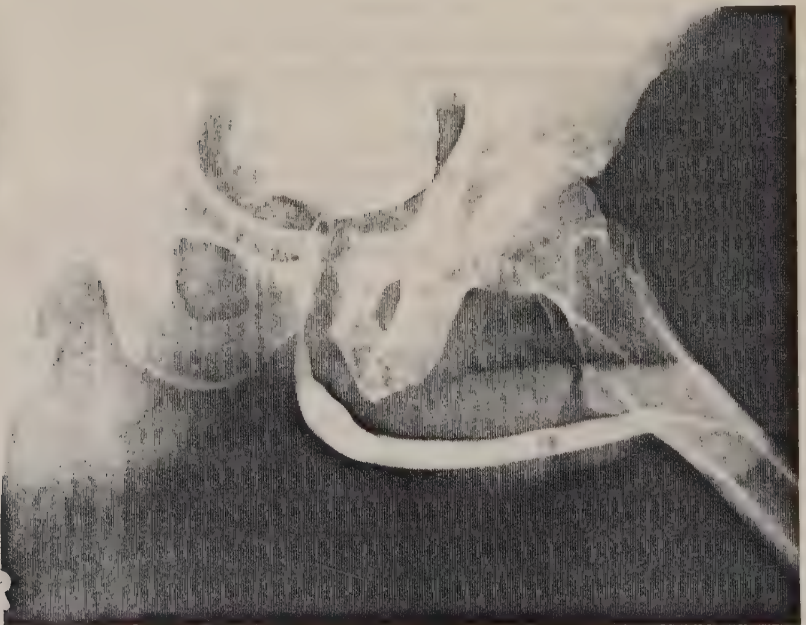


Abb.7: Miktionszysturethrographie mit Darstellung der implantierten radioaktiven Jod-125-Seeds.

5. Der Patient strahlt in geringen Maßen, insbesondere nach ventral im Bereich des kleinen Beckens. Die abgegebene Dosis lag bei Messungen unserer Klinik im 1-Meter-Abstand bei 0,01-0,06 mrem/h. Auf der Bauchdecke wurden maximale Dosisleistungen von 6 mrem/h ermittelt. Die Höchstdosis wurde in keinem Fall erreicht. Der Patient stellte also keine Gefahr für seine unmittelbare Umgebung dar. Einschränkungen galten während des 1. postoperativen Jahres nur für folgende Situationen:

- a) Beim Umgang mit kleinen Kindern mußten die Patienten Bleimieder tragen.
- b) Entsprechende Einschränkungen galten auch bei Intimitäten mit Frauen im gebärfähigen Alter.
- c) Eine Feuerbestattung vor Ablauf von 18 Monaten war nicht möglich.

An unserer Klinik wurden keine Strahlenschutzmessungen des OP-Personals durchgeführt. Die Freiburger-Gruppe⁷⁷ ermittelten bei eigenen Messungen an den Phalangen des Strahlentherapeuten und der Operateure Werte von 30 mrem pro Operation. Die Ganzkörperbestrahlung dieser Personen betrug ca. 1 mrem. Der für beruflich Strahlenexponierte, gesetzlich vorgeschriebene Wert würde also erst mit 50 Operationen im Jahr erreicht werden. Für das andere anwesende OP-Personal konnte keine meßbare Strahlenbelastung festgestellt werden. Deshalb verzichteten wir auf Schutzkleidung und auch auf Personendosimeter. Auch auf den Stationen waren für das Personal keine besonderen Vorkehrungen nötig.

ER G E B N I S S E

Die Implantationsphase betrug etwa 45 Minuten, die Lymphadenektomiezeit war je nach Schwierigkeitsgrad variabel.

Im Durchschnitt wurden 38 Seeds (26-54) implantiert. Bei 23 Patienten wurden postoperativ zwischen 2 bis 18 Seedsabgänge beobachtet, wobei die vorresezierten Patienten eine höhere Abgangsrate zeigten. 5 unserer Patienten waren in einem Zeitraum von 7 Monaten bis 7 Jahren bereits vor dem Eingriff transurethral reseziert, einer adenektomiert.

Bei einem transurethral vorresezierten Patienten (Abb. 8) gingen 18 der 33 implantierten Seeds in den ersten postoperativen Tagen verloren.

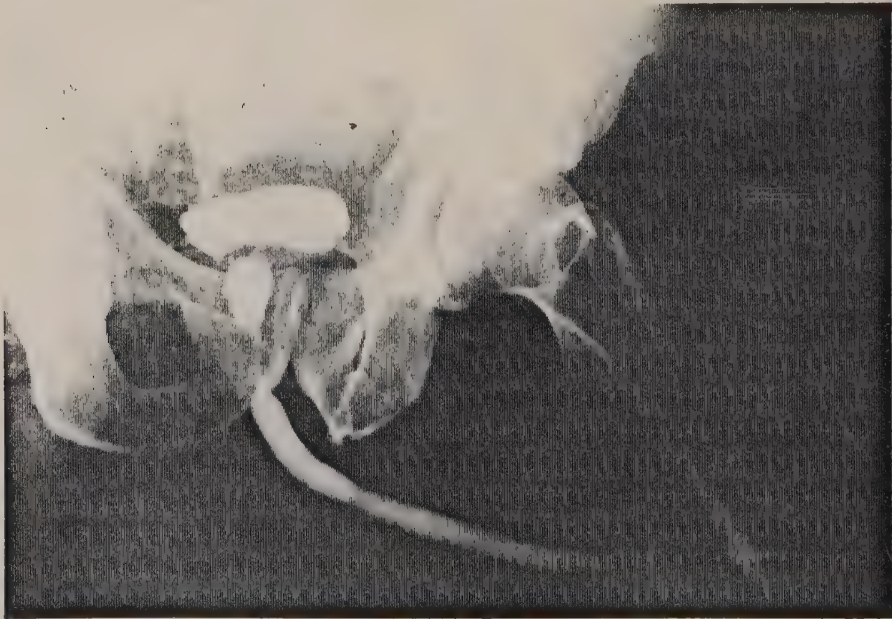


Abb.8: Darstellung der Resthöhle nach transurethraler Resektion via Miktionszysturethrographie.

a) Operationskomplikationen (Tab.4)

Intraoperativ:

-Intraoperativ kam es einmal zu einer Ureterinzision.

Postoperativ:

-Drei Fälle zeigten postoperativ Wundheilungsstörungen, wovon eine subfascial gelegen war.

-Lymphozelen bzw. Lymphfisteln sahen wir bei sechs Patienten. Seit der peritonealen Fensterung kam es nur einmal zu einer derartigen Komplikation.

-Die am 14. postoperativen Tag entwickelte Thrombophlebitis eines Patienten konnte mit Antikoagulation (Heparin) erfolgreich therapiert werden.

-Eine tiefe Beinvenenthrombose sahen wir bei einem Patienten mit bekannter Thromboseanamnese.

-Einmal sahen wir eine Bronchopneumonie ohne fulminanten Verlauf.

Spätkomplikationen:

-Zu den häufigsten Spätkomplikationen gehörten die Hydrozelenbildungen. Diese traten bei 6 Patienten auf. Dreimal war der linke Hoden betroffen, zweimal der rechte und einmal trat die Hydrozele beidseits auf.

-Prätibiale Ödeme entwickelten sich bei 2 Patienten.

-Keiner der 28 operierten Patienten wurde inkontinent.

Tab. 4

KOMPLIKATIONEN NACH SPICKUNG

INTRAOPERATIV	URETERINZISION	1
POSTOPERATIV	WUNDHEILUNGSSTÖRUNG	3
	LYMPHOZELE	6
	THROMBOPHLEBITIS	1
	TIEFE	
	BEINVENENTHROMBOSE	1
SPÄTKOMPLIKATIONEN	BRONCHOPNEUMONIE	1
	HYDROZELE	6
	LYMPHÖDEM DER BEINE	2

b) Postoperativer Verlauf:

Bei 26 Patienten war seit dem Eingriff ein Mindestzeitraum von 20 Monaten vergangen. Die längste Beobachtungszeit betrug 47 Monate, im Mittel 29 Monate (9-47 M.) (Abb. 9).

Bei den insgesamt 9 Patienten der Stadien $T_2G_2N_0$ und $T_2G_3N_0$ beobachteten wir einen sehr günstigen postoperativen Verlauf (Abb. 10). Nur ein Patient verstarb 21 Monate postoperativ an Sepsis als Folge einer infizierten Endoprothese (Abb. 10, Säule 4). Ein anderer Patient wurde aufgrund histologisch gesicherten, rein adenomatösen Wachstums der Prostata, zweimal transurethral reseziert (Abb. 10, Säule 5).

Eine ebenso günstige postoperative Entwicklung zeigten auch die 6 Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium $T_3G_2N_0$ (Abb. 11). Bei einem dieser Patienten (Abb. 11, Säule 12) wurde im Februar 1983 radiologisch eine Knochenmetastase diagnostiziert, worauf die beidseitige plastische Orchiektomie erfolgte. Bei der 8 Monate später erfolgten radiologischen Nachuntersuchung konnten nur noch degenerative Knochenveränderungen festgestellt werden. Die retrospektive Analyse der Radiologen ließ nun die Möglichkeit einer eventuellen degenerativen Knochenveränderung statt der im Februar diagnostizierten metastatischen Absiedlung zu. Da weder im CT noch anhand der prostataspezifischen sauren Phosphatasenwerte pathologische Veränderungen beobachtet wurden und der Patient weiterhin im postoperativen Verlauf unauffällig blieb, kann ein diagnostischer Irrtum nicht ausgeschlossen werden.

Bei den 8 Patienten mit einem Tumorstadium $T_3G_3N_0$ war der postoperative Verlauf nicht so eindeutig gut. Bei zwei dieser Patienten traten Fernmetastasen 22 Monate (Abb. 11, Säule 5) und bei einem bereits 4 Monate (Abb. 11, Säule 2) nach der

Postoperative Beobachtungszeit in Monaten.

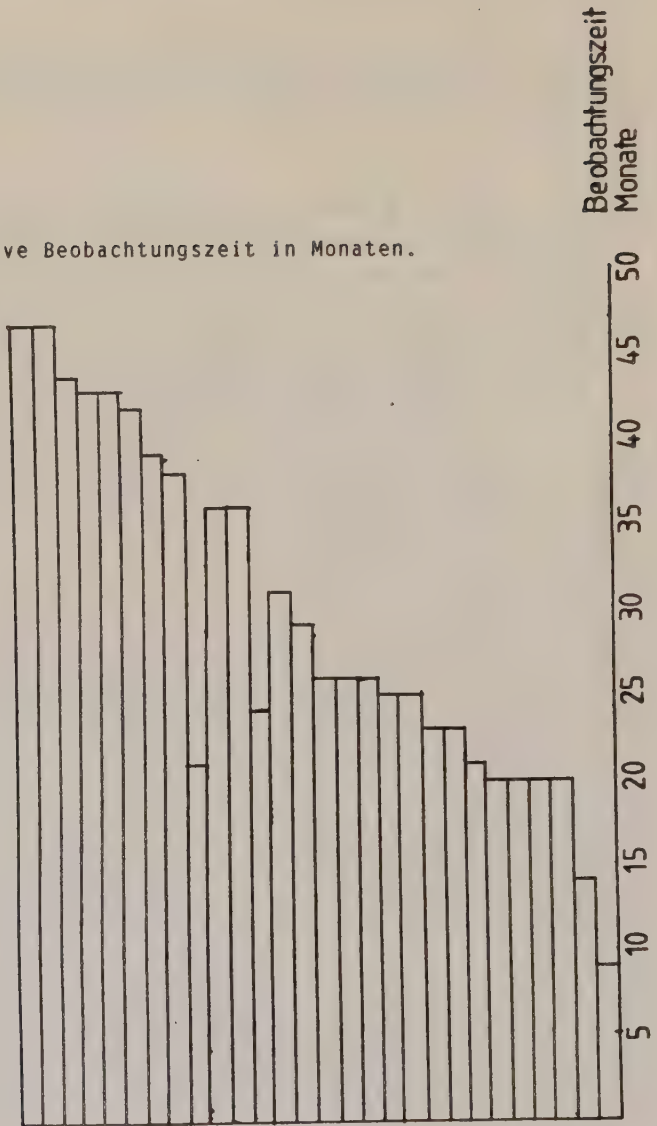


Abb. 9

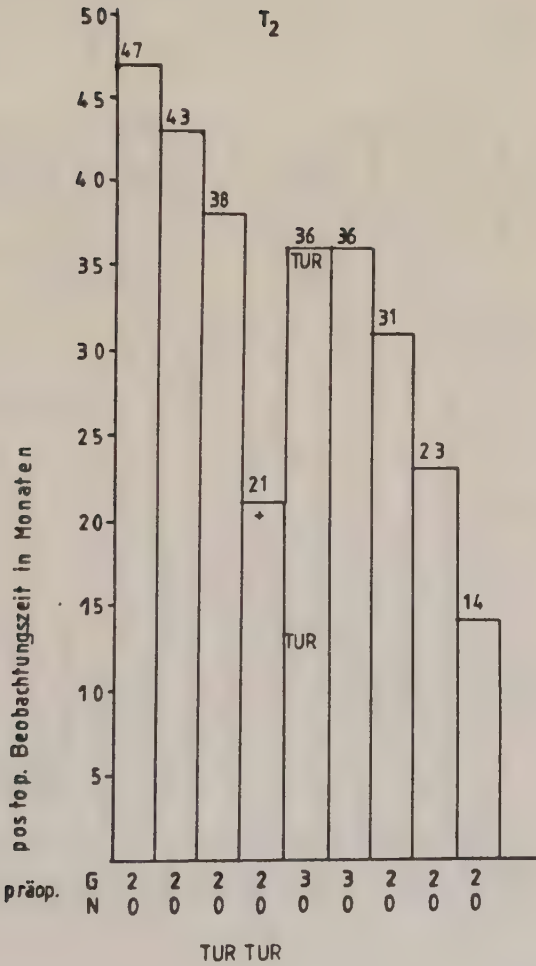


Abb.10

präop.

postop. Beobachtungszeit in Monaten

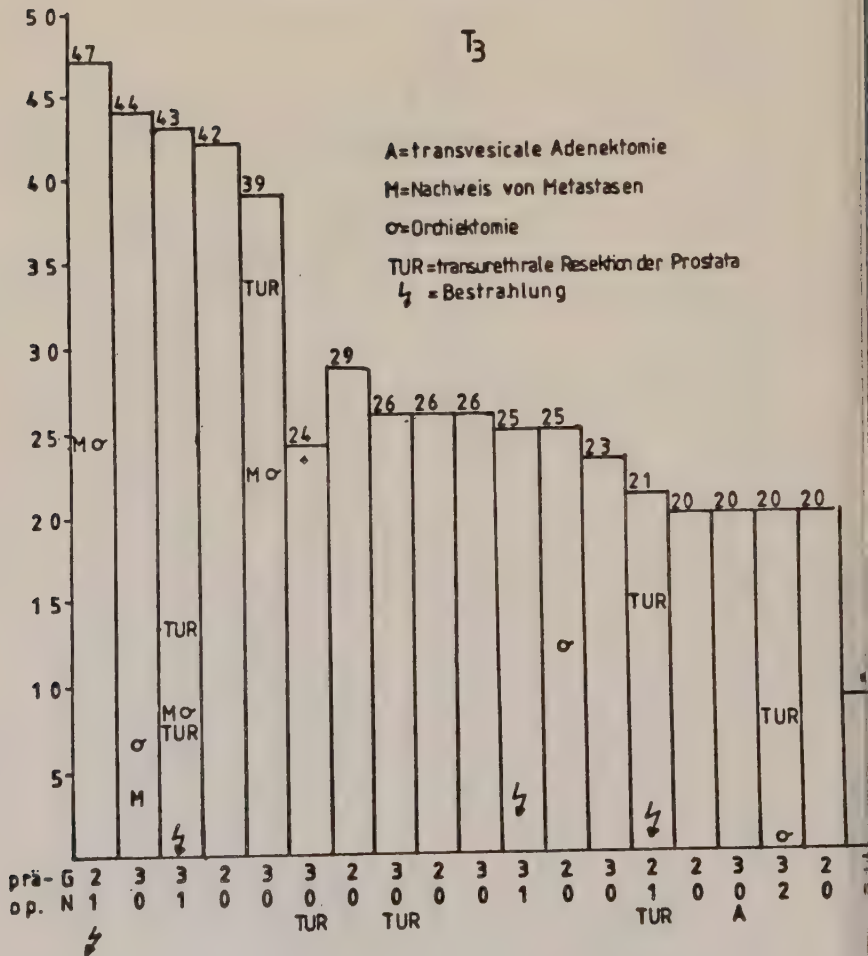


Abb. 11

Operation auf. Da aber bei letzterem die Phosphatasenwerte zum Zeitpunkt der Operation erhöht waren, halten wir es zumindest in diesem Fall für möglich, daß eine präoperativ bereits vorhandene Metastase diagnostisch nicht erkannt wurde. Dazu war bei diesem Patienten ein Plasmozytom bekannt. Ein Patient verstarb 24 Monate postoperativ an einer Lungenembolie bei bestehender Herzinsuffizienz.

Bei 2 Patienten mit einem Tumorstadium T_3G_2 und 3 Patienten mit einem Tumorstadium T_3G_3 waren bei der Staginglymphadenektomie histologisch LK-Metastasen nachgewiesen worden (Abb. 11, Säule 1,3,11,14,17). Bei diesen Patienten war mit einer Ausnahme (Abb. 11, Säule 11) eine Progredienz der Erkrankung zu beobachten. Wir mußten bei 3 Patienten mit N_1 - und dem Patienten mit N_2 -Lymphknotenbefall wegen Fernmetastasen oder nicht aufzuhaltender Progression des Prostatakarzinoms eine TUR oder Orchiektomie durchführen.

Aufschlußreich ist der Verlauf des Patienten, der in Abbildung 11, Säule 1, dargestellt ist. Bei ihm war im März 1979 anläßlich einer geplanten radikalen Prostatektomie ein Lymphknotenbefall diagnostiziert worden. Es folgte die externe Beckenbestrahlung mit 60 Gy HD. Da sich im Februar 1980 aufgrund einer Feinnadelbiopsie ein mitteldifferenziertes Tumorstadium nachweisen ließ, folgte im Juni 1980 die Spickung mit lokal 150 Gy. Im Juni 1982 wurde wegen der festgestellten Brustwirbelmetastasen orchiectomiert. Bei Nachuntersuchungen 1983/84 ließen sich keine Metastasen mehr nachweisen. Der Patient ist beschwerdefrei und berufstätig.

Von unseren insgesamt 28 operierten Patienten zeigten wie folgt, sechs eine Progredienz der Erkrankung (Tabelle 5).

Tab.5 : Übersicht der Patienten mit klinisch nachgewiesener Progression.

	Pat.			klin. Zeichen			zusätzliche Behandlung	
		T	N	G				
lokale Progression ohne Fernmetastasen	2	3	1	2	Urethrainfiltration	Hormontherapie, ext. Bestrahlung		
		3	2	3	Urethrainfiltration	plast. Orchiektomie		
Fernmetastasen ohne lokale Progression	2	3	0	3	pos. Knochenszint., PSAP	plast. Orchiektomie, Hormonth., ext. Bestrahl.		
		3	1	2	pos. Knochenszint., PSAP	plast. Orchiektomie,		
Fernmetastasen mit lokaler Progression	2	3	1	3	pos. Knochenszint., PSAP	plast. Orchiektomie, Hormonth., ext. Bestrahl.		
		3	0	3	pos. Knochenszint., PSAP	plast. Orchiektomie, Hormonth., ext. Bestrahl.		
					Urethrainfiltration			

- Zweimal beobachteten wir 10 und 14 Monate postoperativ eine Tumorprogression ohne Fernmetastasen. Einmal wurde dabei histologisch eine Verschlechterung des Differenzierungsgrades von G_2 nach G_3 nachgewiesen, einmal ein infiltratives Wachstum in die Harnröhre.
- Zwei Patienten entwickelten 4 und 22 Monate postoperativ Fernmetastasen, ohne daß klinisch ein lokales Fortschreiten des Karzinoms festgestellt werden konnte.
- Bei zwei Patienten waren sowohl Fernmetastasen als auch lokale Progredienz des Karzinoms zu beobachten.

In Abbildung 12 ist die reine Überlebenszeit dargestellt nach den Überlebensraten nach Kaplan-Mayer mit den beiden tumorunabhängigen Todesfällen. Die untere Kurve stellt die rezidivfreien Überlebenden mit den sechs progredienten Patienten dar. Somit beträgt die NED (no evidence of disease) knapp 76 %, wobei der zuletzt operierte Patient vor knapp einem Jahr gespickt wurde.

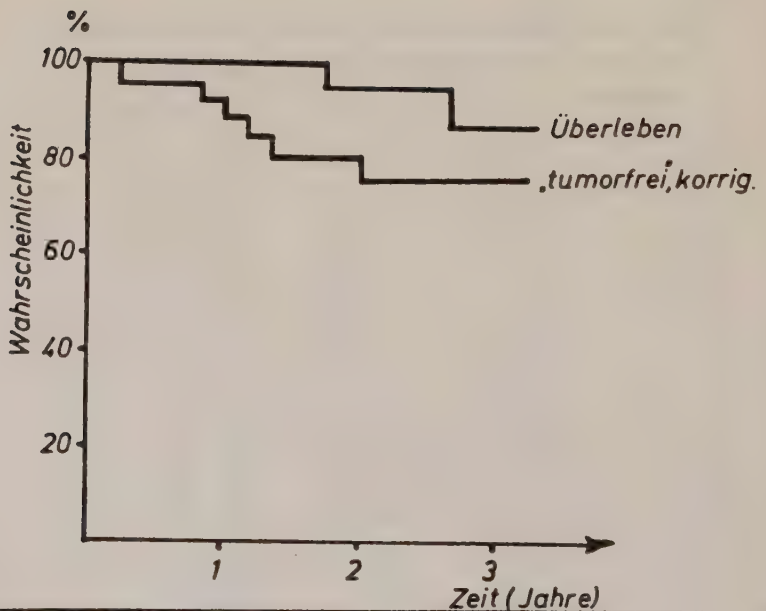


Abb.12

c) Lymphangiographie

Bei fünf unserer 28 Patienten waren beim Staging histologisch Lymphknotenmetastasen im Dissektionsgebiet nachzuweisen (Tab. 2, siehe S.10). Befallene Gebiete waren dreimal die Iliaca interna, einmal das Obturatorengebiet und bei einem Patienten die obturatoren und iliakalen Lymphknoten, einem N₂-Befund.

In Tabelle 6 sind die Lymphangiographieergebnisse mit den histologischen Befunden verglichen. Wir sahen bei 18 Patienten eine korrekte Übereinstimmung der Lymphangiographie mit den histologischen Befunden. Bei vier von 21 Patienten, bei denen das Lymphangiogramm für normal befundet wurde, konnten histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Bei einem von zwei Patienten, deren Lymphangiogramm sich als positiv erwies, wurden in der histologischen Aufarbeitung keine Metastasen nachgewiesen. Schließlich konnten alle vier, als zweifelhaft positiv bewertete Ergebnisse histologisch nicht bestätigt werden.

d) Transrektale Feinnadelbiopsien

Im "follow up" führten wir bei 23 Patienten die transrektale Feinnadelbiopsie der Prostata in halbjährlichen Abständen durch. Dabei konnten sie in 54 Fällen analysiert werden.

Bei acht Patienten wurde die letzte Biopsie zwischen 20 und 45 Monate und bei 13 Patienten zwischen 12 und 19 Monate postoperativ durchgeführt. Bei zwei Patienten wurde die letzte Biopsie zwischen 6 und 11 Monaten postoperativ vorgenommen (Tabelle 7).

Abbildung 13 zeigt die Beziehung zwischen Regressionsgraden und klinischer Progression. Bei 4 Patienten fanden wir danach einen Regressionsgrad von II, das bedeutet Epithelatylien von maximal Grad III-IV (Abb. 14). Mit diesen deut-

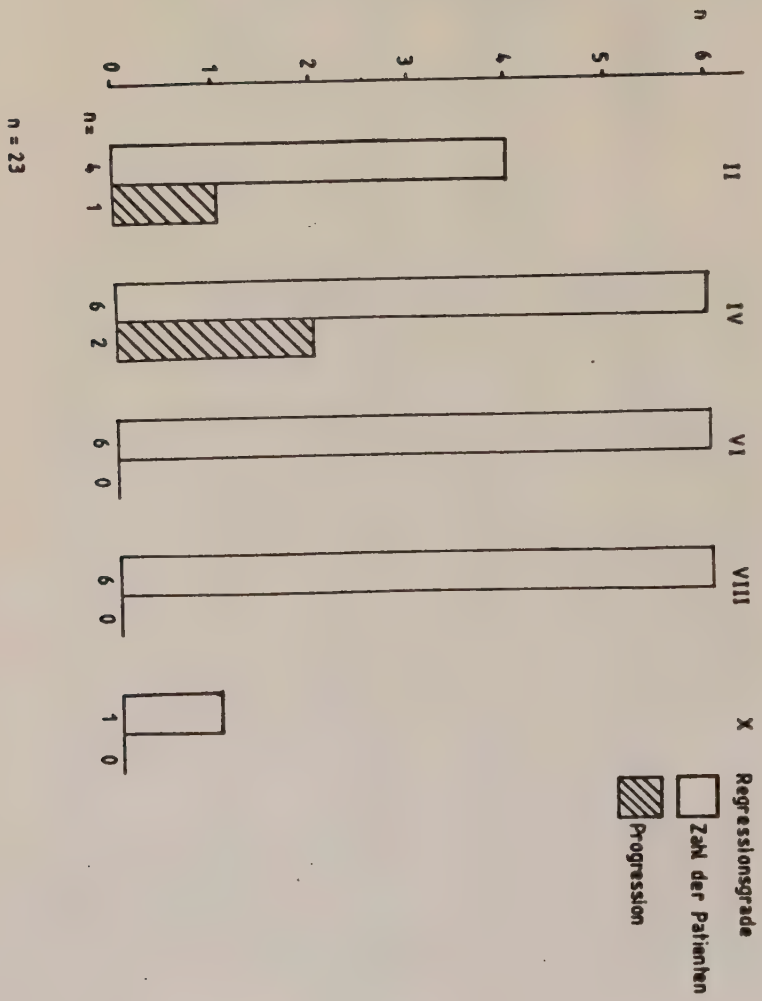
Tab.6 : Lymphangiographieergebnisse verglichen mit den histologischen Befunden nach Lymphadenektomie.

Lymphangiographie	Pat.	Lymphadenektomie		Übereinstimmung
		negativ	positiv	
negativ	21	17	4	17/21
Zweifelhaft	4	4	-	0/4
positiv	2	1	1	1/2
TOTAL	27	22	5	18/27

Tab.7 : Postoperative Feinnadelbiopsieergebnisse nach Jod-125-Spickung.

Patienten	Regressionsgrad	Monate postop.
2	II	20-45
2	IV	II
2	VI	II
2	VIII	II
-	X	II
8		II
2	II	12-19
3	IV	II
4	VI	II
3	VIII	II
1	X	II
13		II
1	IV	6-11
1	VIII	II
2		II
TOTAL 23		6-45

Abb.13 : Beziehung zwischen Regressionsgraden und klinischer Progression
(Beobachtungszeit 6-45 Monate).



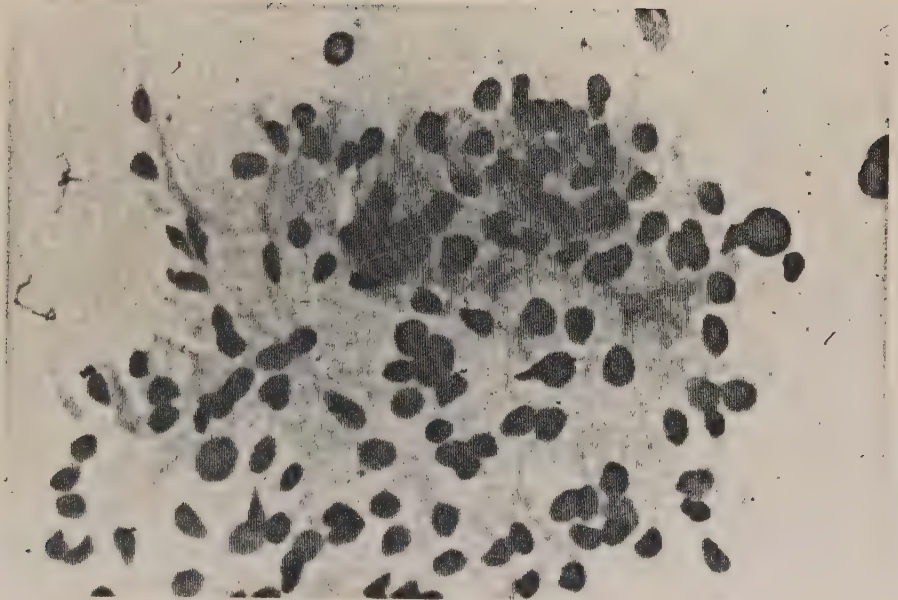


Abb.14 : Feinnadelbiopsie 14 Monate nach Jod-125-Spückung; mittelgradige Epithelatypien mit deutlichen Regressionszeichen (Grad II).



Abb.15 : Multiple Metastasierung im Knochenszintigramm
3 Jahre nach Jod-125-Implantation.

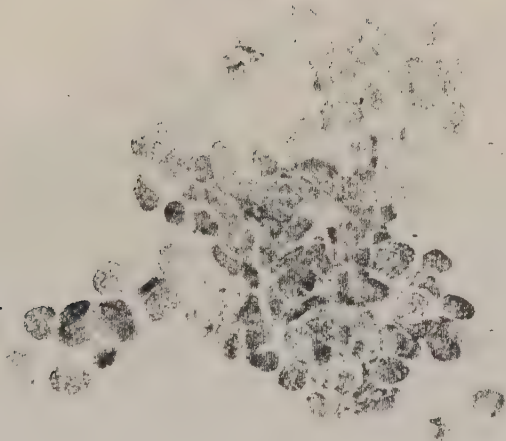


Abb.16 : Feinnadelbiopsie 23 Monate nach Jod-125-Spickung; kleine atypische Karzinomverbände. (Grad IV)

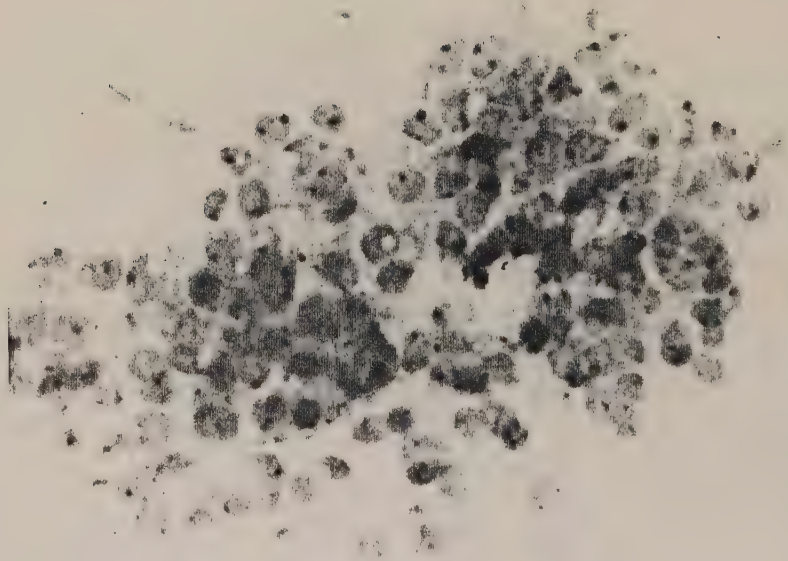


Abb.17 : Feinnadelbiopsie 12 Monate nach Jod-125-Spickung; Karzinomverbände mit deutlichen Regressionszeichen (Grad VI).

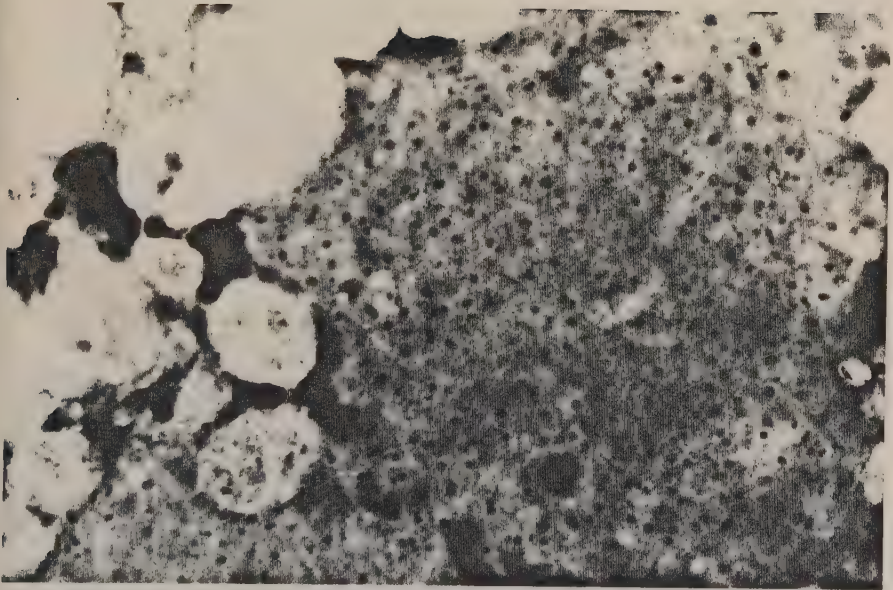


Abb. 18 : Feinnadelbiopsie 6 Monate nach Jod-125-Spickung; Karzinom-
verbände mit geringen Regressionszeichen (Grad VIII).

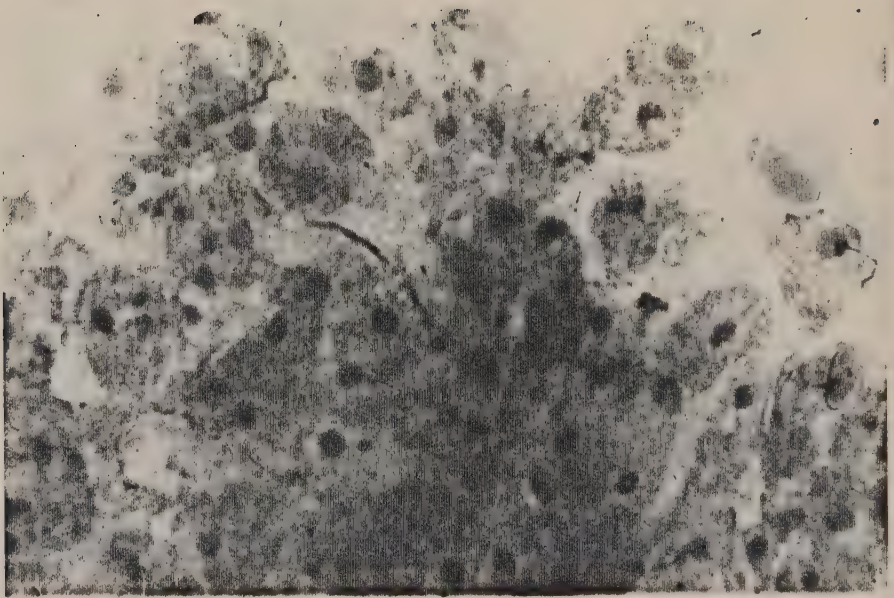


Abb.19 : Feinnadelbiopsie 13 Monate nach Jod-125-Spickung; Karzinomverbände ohne Regressionszeichen (Grad X).

lichen Regressionszeichen mußte der therapeutische Effekt gut sein. Einer dieser Patienten zeigte aber einen Monat später, als er transurethral reseziert wurde, histologisch ein nieder-differenziertes Adenokarzinom, im Knochenszintigramm eine multiple Metastasierung (Abb. 15) und sehr hohe spezifische Phosphatasenwerte.

Bei 6 Patienten fand sich ein Regressionsgrad von IV, das bedeutet einzelne Karzinomverbände (Abb. 16). Mit diesem deutlichen Regressionszeichen mußte der Therapieeffekt als ausreichend bewertet werden. Auch hier fanden wir in 2 Fällen eine deutliche Progression der Erkrankung. Einmal in Form einer alleinigen Fernmetastasierung 4 Monate und einmal bei einer Fernmetastasierung mit lokaler Progression 8 Monate postoperativ.

Bei 6 weiteren Patienten fand sich ein Regressionsgrad von VI (Abb. 17). Die Regressionszeichen waren deutlich, da aber noch reichlich Karzinomverbände vorhanden waren, dürfte man den Therapieeffekt nur als mäßig einschätzen.

Einen Regressionsgrad von VIII hatten wieder 6 Patienten (Abb. 18). Das würde bedeuten, daß beim Vorhandensein reichlicher Karzinomverbände und geringer Regressionszeichen der Therapieeffekt als schlecht einzuschätzen wäre.

Ein Patient mit dem Regressionsgrad X dürfte sogar keinen therapeutischen Effekt zeigen (Abb. 19). Bei den Regressionszeichen VI, VIII, und X fand sich in keinem Fall eine lokale Progression oder eine Fernmetastasierung.

e) Prostataspezifische saure Phosphatasen

Bei 28 Patienten wurden die prostataspezifischen sauren Phosphatasen (PAP) mittels Enzymimmunoassay präoperativ ermittelt (Tab. 8). 17mal waren die Werte normal. Bei zwei Patienten lagen die Werte an der oberen Normgrenze von 1,6 ng/ml. 9mal fanden wir erhöhte Werte.

Tabelle 8 zeigt die ermittelten PAP-Werte verglichen mit den histologischen Lymphadenektomiebefunden.

Bei den 9 Patienten mit erhöhten Werten waren 4mal und bei den 2 Patienten mit grenzwertig hohen Werten waren 1mal Lymphknotenmetastasen im Dissektionsgebiet nachzuweisen.

Tab.8

PAP	n	<u>Lymphadenektomie</u>	
		+	-
normal	17	0	17
grenz- wertig	2	1	1
erhöht	9	4	5
total	28	5	23

In keinem Fall konnten bei den 17 Patienten mit normalen PAP-Werten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Im postoperativen Verlauf blieben bei 16 dieser Patienten die Werte im Normbereich. Bei einem Patienten wurde 16 Monate postoperativ ein Anstieg der Phosphatasen beobachtet. 22 Monate postoperativ konnten szintigraphisch Knochenmetastasen nachgewiesen werden, worauf die plastische Orchiektomie durchgeführt wurde. Nach einem kurzfristigen Abfall lagen die PAP-Werte 37 Monate postoperativ weit über 100 ng/ml und das Szintigramm zeigte eine generalisierte Knochenmetastasierung.

Unter den insgesamt 11 Patienten mit schon präoperativ hohen oder grenzwertig hohen PAP-Werten waren bei 6 Patienten ein N_0 - und bei 5 Patienten ein N_+ -Befund ermittelt worden.

Postoperativer Verlauf der 6 Patienten mit präoperativ hohen PAP-Werten und einem N_0 -Befund (Abb. 25).

5 Patienten normalisierten ihren PAP-Wert unmittelbar postoperativ (Säule 1,5,6,7,9). Davon blieben auch weiterhin 4 Patienten im klinischen Verlauf unauffällig (Säule 1,6,7,9).

Bei einem Patienten wurde unmittelbar postoperativ ein höherer Wert als präoperativ ermittelt und bereits nach 4 Monaten skelettszintigraphisch eine Fernmetastase diagnostiziert (Säule 3). Nach der Orchiektomie normalisierten sich die PAP-Werte für ca. 2 Jahre, um dann erneut im pathologischen Bereich aufzusteigen.

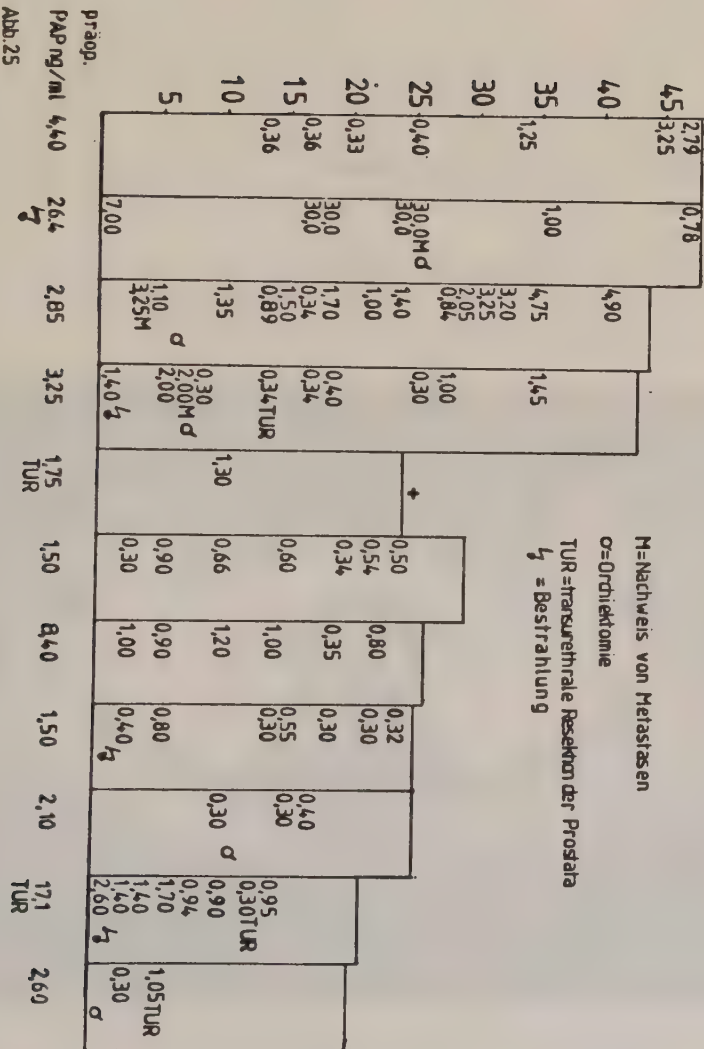
Bei einem weiteren Patienten beobachteten wir 4 Jahre nach der Operation einen Wiederanstieg der Phosphatasen, bei sonst normalen klinischen Verlaufsparemtern (Säule 1). Ein Patient verstarb tumorunabhängig 24 Monate postoperativ (Säule 5).

Postoperativer Verlauf der 5 Patienten mit präoperativ hohen PAP-Werten und einem N₊-Befund (Abb. 25)

3 Patienten normalisierten ihren PAP-Wert unmittelbar postoperativ (Säule 4,8,11). Davon blieb einer weiterhin im postoperativen Verlauf unauffällig (Säule 8). Einmal mußte wegen infiltrativen Tumorwachstums in die Urethra 8 Monate postoperativ eine transurethrale Resektion durchgeführt werden (Säule 11). Bei einem Patienten waren unmittelbar postoperativ normale PAP-Werte gemessen worden. 6 Monate postoperativ stiegen sie aber rasch an und nach 8 Monaten konnte szintigraphisch eine Knochenmetastase diagnostiziert werden (Säule 4). Nach der Orchiektomie konnte für ca. 20 Monate eine Regression erreicht werden. Die PAP-Werte stiegen danach langsam an und im Knochenszintigramm war eine neu aufgetretene Knochenmetastase nachzuweisen. Hier ist mit einem tumorbedingten tödlichen Ausgang zu rechnen.

Bei einem Patienten sank zwar der PAP-Wert postoperativ ab, lag aber immer noch deutlich im pathologischen Bereich (Säule 2). Nach 16 Monaten stieg der Wert erneut auf 30 ng/ml an und nach 25 Monaten wurde eine Fernmetastase diagnostiziert. Nach der Orchiektomie normalisierten sich die Werte und der Patient ist nun 47 Monate postoperativ beschwerdefrei und berufstätig.

Bei letzten Patienten dieser Gruppe konnte eine langsame Abnahme des PAP-Wertes beobachtet werden (Säule 10). Aufgrund zunehmender Miktionsbeschwerden wurde 15 Monate postoperativ eine transurethrale Resektion durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung zeigte hier eine Verschlechterung des Differenzierungsgrades bei sonst normalen Verlaufsparametern.



f) Computertomographie

Besonders vorteilhaft erwies sich das CT präoperativ, weil durch die Größenbestimmung der Prostata die erforderliche Seedsanzahl und die Art der voraussichtlichen Verteilung der Applikationsnadeln berechnet werden konnte. Die Computertomographie lieferte auch zusammen mit dem Zysturethrogramm eine wesentliche diagnostische Hilfe bei der Feststellung, ob genügend Prostatagewebe zur Verfügung stand, bei Patienten, denen bereits eine TUR oder eine Adenektomie vorausgegangen war.

In diesem Fall (Abb. 24) stand nach TUR zu wenig Gewebe zur Verfügung, weshalb auf Spickung verzichtet wurde.



Abb.24 : Prostatadarstellung im Becken-CT; Zustand nach transurethraler Resektion.

Nicht homogen verteilte Seeds waren auf den CT-Aufnahmen besser zu sehen als auf den Röntgenbildern.

Bei 18 Patienten wurde versucht die Lymphknoten des kleinen Beckens zu beurteilen. Einmal wurde ein positiver Verdacht geäußert, der sich aber histologisch nicht bestätigen ließ. Bei 17 Patienten ergab die präoperative Computertomographie ein negatives Resultat. Jedoch wurden bei 3 der 17 Patienten, bei der Lymphadenektomie, histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

Durch das CT konnte in den Verlaufsbeobachtungen bei einem Patienten eine Größenzunahme des Tumors festgestellt werden, die sich auch durch den rektalen Tastbefund bestätigen ließ.

g) Miktionsverhalten

Auf die präoperative transurethrale Resektion wurde verzichtet, um bei der Operation genügend Implantationsvolumen zur Verfügung zu haben. Die intraoperativ gelegte suprapubische Blasenfistel wurde solange belassen bis die Restharmenge unter 50 ml lag.

Wir beobachteten bei 12 unserer 28 Patienten postoperativ einen verbesserten Uroflow mit verminderten Restharmengen. Nur bei einem von 7 Patienten, der präoperativ einen Uroflow unter 10 g/sec. aufwies, mußte innerhalb der ersten 12 postoperativen Monate eine Harnröhrenschlitzung nach OTIS durchgeführt werden.

h) Sexualverhalten

Sechs unserer Patienten wurden zwischen 1 und 25 Monate postoperativ beidseits plastisch orchiektomiert. Von diesen

sechs Patienten erhielten zwei zusätzlich eine systemische Therapie (Estrazyt). Zweimal wurde eine Honvan-Stoßtherapie durchgeführt.

Bei der Befragung über das Sexualverhalten nach der Operation ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 9):

Von den 20 präoperativ potenten Patienten, die nicht orchietomiert wurden, gaben zwei (im Alter von 72 und 74 Jahren) an, keine Erektion mehr entwickeln zu können. Mehr als die Hälfte dieser Patienten gaben eine leicht spürbare Verschlechterung, zwei eine stark reduzierte Erektion an. Bei einem Patienten war die Erektion bis zu 12 Monate postoperativ mit starken Schmerzen verbunden, welche allmählich nachliessen. Bei diesem Patienten ist jetzt 30 Monate postoperativ eine schmerzfreie, normale Vita sexualis zu verzeichnen.

i) Perkutane Nachbestrahlung

Drei Patienten, alle Stadium T₃ N₁, erhielten wegen der lokalen Tumorausdehnung und den vorhandenen Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Spickung eine perkutane Nachbestrahlung. Hier fand die Vierfeldertechnik Anwendung, um einen ausreichenden Dosisabfall zur Rektumhinterwand hin zu erreichen.

Bei dem dritten Patienten wurde nach einem verzögerten Wundheilungsverlauf 2 Monate postoperativ mit der externen Bestrahlung begonnen. Nach fraktionierter Verabreichung einer Strahlendosis von 20 Gy HD mußte wegen zunehmend starker Blasenbeschwerden abgebrochen werden. Biopsien zeigten hier eine schwere Strahlenzystitis mit einem chronischen Strahlenulcus. Eine Peroxinormbehandlung führte zu einer raschen Besserung der Beschwerden.

Tab.9

SEXUALVERHALTEN

	Patienten	Anmerkung
Orchiektomie	6	
präop. Impotenz	1	
postop. Impotenz	2	
potent	18	<u>Errektion</u> 2 x starke Qualitätsverschlechterung 13 x leichte " 1 x schmerzhaft
Total	27	

D I S K U S S I O N

a) Komplikationsraten

In der Literatur werden postoperative Früh- und Spätkomplikationen im Patientengut der radikalen Prostatektomie mit 20-57%^{10,53,62} und bei der interstitiellen Jod-125-Implantation mit 6-28%^{36,44,48,88} angegeben (Tab. 10).

An erster Stelle stehen bei radikal Operierten hohe Impotenzraten und Harnwegskomplikationen in Form von Inkontinenz und Urethrastrikturen.

Bei der Jod-125-Implantation werden Harnwegsdysfunktionen, Impotenz und Darmbeschwerden beschrieben.

Wird die Staginglymphadenektomie durchgeführt, muß mit Lymphödemen der Genitale und/oder der unteren Extremitäten sowie Lymphozelen in 10-41 % gerechnet werden^{55,59,62,88}.

Nach einer kurativen externen Strahlenbehandlung der Prostata ist mit Komplikationen in 3,5 - 30% der Fälle zu rechnen^{2,20,57,70}. Hier sind besonders Darmbeschwerden, Harnwegsdysfunktionen und Impotenz zu nennen. Die Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie hängen aber sehr stark von der Bestrahlungstechnik und der Größe des bestrahlten Volumens ab. HERR aus dem Memorial Hospital³⁷ konnte zeigen, daß bei alleiniger Bestrahlung der Prostata, Darm- und Harnwegskomplikationen in nur 7% auftraten. Wurden die regionalen Lymphknoten mitbestrahlt, stiegen die Komplikationen auf 28% an.

Die eindeutigen Vorteile der Jod-125-Spickung liegen im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und der externen Strahlentherapie in den geringen Darm- und Harnwegskomplikationen sowie einer geringeren Impotenzrate (Tab. 11).

Tab.10 : Komplikationsraten verschiedener Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms.

Autor	Behandlungsmethode	Komplikationsraten
10,53,62	radikale Prosta- tektomie	20-57 %
36,44,48, 88	interstitielle J-125-Implantation	6-28 %
2,20,57, 70	externe Strahlen- therapie	3,5-30 %
55,59,62, 88	alleinige Lymph- adenektomie	10-41 %

Tab.11 : Die häufigsten Komplikationen bei verschiedenen Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms.

Autor	Methodik	Harninkontinenz	Harnröhrenstriktur	Rektumstenose	Proktitis	Impotenz
Radikale Prostatektomie	64	2,4-29%	4,3-17%	-	-	50-100 %
	10					
	83					
	84					
	45					
	23	retropubisch				
	53					
	79					
Perkutane Bestrahlung	2,20,	60-70 Gy 0-50 Gy	3,7-8,5%	ca. 2%	4-7%	23-47%
	29,43					
	57,65					
	69,70					
	72,73					
Interstit. Strahlentherapie mit Lymphadenektomie	51	retropubisch	4,5-7,5%	-	0-1%	7-13%
	88					
	48					

Während bei der radikalen Prostatektomie mit einer Inkontinenzrate zwischen 2,4 und 29% und einer Impotenzrate von fast 100 % zu rechnen ist ^{10,23,45,53,64,83,84} liegen diese Komplikationen für die Spickung bei 1,5 - 3% respektive 7-13 % ^{48,51,88}. Impotenz nach radikaler Prostatektomie muß aber laut SPENGLER ⁷⁹ nicht obligat auftreten. Er konnte bei über der Hälfte seiner 32 operierten Patienten eine noch bestehende sexuelle Aktivität feststellen.

Bei der perkutanen Strahlentherapie werden Proktitiden bis zu 2 % und Impotenzraten bis zu 47 % angegeben ^{2,20,29,43, 46,57, 65,69,70,72,73,82}.

Angaben über Darmbeschwerden fehlen bei der interstitiellen Strahlentherapie fast völlig. Harnröhrenstrikturen werden in der Literatur bei der radikalen Prostatektomie in 4-17% der Fälle, und bei der perkutanen Bestrahlung in 3-8 % der Fälle beschrieben.

Unsere Ergebnisse decken sich mit den Literaturangaben. Bei unseren Patienten traten weder Inkontinenz noch Darmbeschwerden auf. Die hohe Lymphozelenrate konnte drastisch nach Fensterung des Peritoneums gesenkt werden.

b) Staging-Problematik

Es gibt zur Zeit zwei verschiedene Stagingssysteme (Tab. 12):

1. Das amerikanische System von WHITMORE 1956 entwickelt ⁸⁹, und 1975 und 1976 von JEWETT und MC LAUGHLIN verfeinert ^{49,63} mit den Tumorstadien A bis D.
2. Das TNM-System der Union Internationaler Contre le Cancer (UICC) von 1978 ⁸⁰, das in Europa angewandt wird.

Tab.12: Gegenüberstellung amerikanisches zu europäischem Staging.

Ausbreitung des Karzinoms	TMN (UICC)	A - D (MSKCC)
klinisch unerwartet	T ₀	A ₁ Fokal A ₂ Diffus
	T ₁	B ₁ intraprost. Knoten < 2cm B ₂ unilobär ohne Deformität
intrakapsulär	T ₂	B ₃ alle andere intrakaps. Tumoren
	T ₃	C ₁ Samenblasen frei < 70gr C ₂ Samenblasenbefall ± laterale Sulci
extrakapsulär	T ₄	C ₃ Samenblasenbefall > 70gr ± angrenzenden Strukturen
	N ₁ N ₂ N ₃ N ₄ / M ₁	D ₁ ≤ 3 pelvine Lymphknoten D ₂ > 3 pelvine Lymphknoten D ₃ nicht resezierbare pelvine Lymphknoten D ₄ extrapelvine Metastasen
Lymphknotenmetastasen		

Leider ist es nicht so einfach, die Stadien oder Klassifikationen von A, B, C, D mit denjenigen von T_1 , T_2 , T_3 und T_4 zu vergleichen. Die Unterschiede in der Nomenklatur der beiden Systeme müssen bei Vergleichen der Weltliteratur immer berücksichtigt werden.

-Das Stadium T_0 wird nicht durch die Palpation erfaßt. Dieses Stadium entspricht dem Stadium A_1 lokal bzw. A_2 diffus des amerikanischen Systems.

-Der T_1 -Tumor liegt intrakapsulär, umgeben von normalem Drüsengewebe, entsprechend dem Stadium B_1 bzw. B_2 .

-Beim T_2 -Tumor ist die Prostata deformiert, multilokal vom Tumor befallen, jedoch auf diese beschränkt. Sowohl die lateralen Sulci als auch die Samenblasen sind tumorfrei. Dies würde dem Stadium B_3 des amerikanischen Systems entsprechen.

-Der T_3 -Tumor überschreitet die Kapsel und kann die Samenblase, den seitlichen Sulcus oder beides befallen. Der ihm entsprechende C_1 -Tumor zeigt definitionsgemäß jedoch keine Samenblaseninfiltration und wiegt weniger als 70 g. Beim C_2 -Tumor ist schon die Samenblase befallen.

-Der T_4 -Tumor ist fixiert oder breitet sich in benachbarte Strukturen aus. Ihm entspricht in etwa der C_3 -Tumor mit Infiltration der Samenblase und einem Gewicht über 70 g.

Der Befall von regionalen und juxta regionalen Lymphknoten, die N-Kategorie, wird wie folgt definiert:

N_1 : Befall eines einzigen homolateralen Lymphknotens. Die Amerikaner sind hier großzügig und definieren das Stadium $D_1 \leq 3$ bzw. 3 befallenen pelvinen Lymphknoten.

- N₂: Befall von kontra- oder bilateralen oder multiplen regionalen Lymphknoten. Das Stadium D₂ bedeutet, daß mehr als 3 pelvine Lymphknoten befallen sind.
- N₃: Fixiertes Lymphknotenpaket an der Beckenwand mit Zwischenraum zum Tumor. Hier stimmt die Definition mit dem Stadium D₃ sehr gut überein.
- N₄: Befall von juxta-regionären Lymphknoten. Stadium D₄ bedeutet metastatischer Organ- und/oder Knochenbefall. Dies entspricht im TNM-System einem M₁-Befund.

c) Überlebensraten

Für die intrakapsulären Stadien T₀₋₂ werden in der Literatur für die radikale Prostatektomie Gesamtüberlebensraten zwischen 77-94 %, 50-66 % und 33-52 % nach 5, 10 und 15 Jahren angegeben^{10,17,18,45,49,84,92,93} (Tab. 13). Die definitive Heilung dieser Tumoren liegt bei 75-83 %, 35-62 % und bei ca. 25 % nach 5, 10 und 15 Jahren^{17,49,93}.

Bei den T₃-Tumoren wird eine Überlebensrate von 35-66 %, 28-36 % und ca. 20 % nach 5, 10 und 15 Jahren beschrieben^{10,81}. Hat zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Infiltration der Samenblase stattgefunden, sind nach 15 Jahren Überlebende kaum anzutreffen^{49,85}.

Über die längsten Beobachtungszeiten der perkutanen Strahlentherapie verfügt BAGSHAW und Mitarbeiter³. Die Fünf-, Zehn- und Fünfzehn-Jahres-Überlebensrate für die Tumorstadien T₁₋₂ betragen in seinem Patientengut 77,56 und 30 %. Die entsprechenden Zahlen für das T₃-Stadium werden mit 58,

Tab.13 : Überlebensraten der verschiedenen Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms.

Autor	Behandlungsmethode	Stadium	Überlebenszeit (%)		
			5J	10J	15J
34,39	Interstitielle Strahlentherapie	T ₁ -T ₂	87	80	-
		T ₃	77	37	-
10,17,18, 45 49,81,64, 92,93	Radikale Prostatektomie	T ₀ -T ₂	77-94	50-66	33-52
		T ₃	35-66	28-36	ca.20
3	Perkutane Strahlentherapie	T ₀ -T ₂	77 %	56 %	30 %
		T ₃	58 %	36 %	29 %

36 und 29 % nach 5, 10 und 15 Jahren angegeben.

Entscheidend ist aber neben dem Staging das Grading. Während Patienten mit G_1 - G_2 -Tumoren nach der radikalen Prostatektomie eine Fünf- oder Zehn-Jahres-Überlebenszeit von 97 % aufweisen, betragen diese bei den G_3 -Tumoren 84 bzw. 57 %⁹⁴.

DIETZ und Mitarbeiter²¹ können Fünf-Jahres-Überlebensraten nach perkutaner Strahlentherapie bei Patienten mit G_1 -, G_2 - und G_3 -Tumoren von 93, 81 und 65 % aufweisen.

Ergebnisse aus dem Memorial Hospital^{34,39} zeigen Überlebensraten für die interstitielle Strahlentherapie der Tumorstadien T_{1-2} von 87 % und des Stadiums T_3 von 77 % nach 5 Jahren. Nach 10 Jahren waren noch 80 % der T_{1-2} -Patienten und 37 % der T_3 -Patienten am Leben.

Bei kleinen T_1 -Tumoren (< 2 cm) ohne Lymphknotenbefall wurden Überlebensraten von 99% und 96 % nach 5 bzw. 10 Jahren angegeben (90 % waren nach zehn Jahren tumorfrei).

Bei großen T_1 -Tumoren (> 2 cm) ohne Lymphknotenmetastasen leben 95 % bzw. 84 % nach 5 und 10 Jahren (55 % waren nach 10 Jahren tumorfrei). Für das Stadium $T_2N_0M_0$ waren 76 % und für das Stadium $T_3M_0N_0$ 55 % nach zehn Jahren noch am Leben.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit negativen Lymphknoten betrug 95 %. Waren die Lymphknoten schon befallen, lebten 66 % der Patienten nach fünf Jahren. Nach zehn Jahren überlebten 88 % der Patienten mit negativen Lymphknoten, während bei Patienten mit einem N_{1-4} -Befund nur noch 7 % am Leben waren³⁹.

Welche Therapiemaßnahme schneidet am besten ab?

Obwohl eine einheitliche Stadieneinteilung mit Bestimmung von Tumorausbreitung und Tumolvolumen in den verschiedenen Studien fehlen, und obwohl bisher keine 15-Jahres-Überlebensraten der interstitiellen Strahlentherapie vorliegen, sind diese in der Literatur beschriebenen Überlebensstatistiken ermutigend.

Während bei der Radikaloperation eine 10-Jahres-Überlebensrate für T_{1-2} -Tumoren bis 66 % und bei der externen Strahlentherapie bis 56 % angegeben wird, kann WHITMORE 80 % Überlebende nach zehn Jahren aufweisen. Für T_3 -Tumoren werden annähernd gleiche 10-Jahres-Überlebensraten angegeben.

Mit der Jod-125-Implantation steht eine kurative Behandlungsmethode des Prostatakarzinoms zur Verfügung, welche mit der radikalen Prostatektomie konkurriert und der perkutanen Strahlentherapie überlegen ist.

Die Wahl einer Jod-125-Implantation bedeutet für den Patienten einen höchstwahrscheinlichen Erhalt von Potenz und Kontinenz (siehe Tabelle 11, S. 54) mit zumindest gleichen Überlebenschancen wie nach Radikaloperation.

Wie soll man bei Patienten mit einem positiven Lymphknotenstaging vorgehen?

Das Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit positiven Lymphknoten nach Jod-125-Implantation wurde vom Memorial Hospital ³⁹ bei 60 % der Patienten innerhalb der ersten drei Jahre beobachtet. Nach fünf Jahren wurden schon bei 75 % dieser Patienten Fernmetastasen gesehen. Diese Ergebnisse stimmen mit unseren eigenen Erfahrungen überein. 4 von 5 Patienten mit positiven Lymphknoten wurden progredient.

Hier stellt sich die Frage, ob Patienten mit einem positiven Lymphknotenstaging für die Spickung geeignet sind, oder ob hier sogar eine Kontraindikation vorliegt. Wir sind der Meinung, da die Prostata bereits freigelegt ist und die Applikation der Seeds für den Patienten keine wesentliche Belastung bedeutet, daß hier gespickt werden kann. Unmittelbar postoperativ sollte dann die perkutane Nachbestrahlung oder die Orchiektomie durchgeführt werden.

Es ist aber nicht bewiesen, daß die perkutane Nachbestrahlung eine kurative Therapie darstellt. WHITMORE⁵ konnte bei einer Gegenüberstellung von 95 gespickten Patienten ohne, und 28 Patienten mit zusätzlicher externer Bestrahlung, weder eine verlängerte Überlebensrate, noch eine Verminderung der Metastasenquote der nachbehandelten Gruppe feststellen (bei allen Patienten war ein N_+ -Befund festgestellt worden).

d) Indikation zur Spickung

Tumorstadium und Grad:

Bei den insgesamt 9 Patienten mit den Tumorstadien $T_2G_2N_0$ und $T_2G_3N_0$ und bei den 6 Patienten mit dem Tumorstadium $T_3G_2N_0$ bestand die Indikation zur Spickung zurecht. Allen Patienten geht es gut.

Bei Patienten höherer Stadien (T_3) und niedrigem Differenzierungsgrad (G_3) ist erhöhte Wachsamkeit geboten, weil

1. mit schon bestehenden Lymphknotenmetastasen zu rechnen ist, wie oft in der Literatur beschrieben^{7,12,14,22,25,27,28,30,31,33,59,61,66,67,71,88,95}

2. der Verlauf der Erkrankung trotz der Spickung nur mehr schwer beeinflussbar ist.

Bei WHITMORE³⁴ überlebten nur 37 % der Patienten im Stadium T₃ nach zehn Jahren. Diese Erfahrungen machten wir auch mit unseren Patienten. Alle Patienten mit progredienter Erkrankung befanden sich im Stadium T₃. Vier dieser Patienten zeigten ein zytologisch gesichertes, nieder differenziertes Adenokarzinom, Stadium G 3 (Tab. 5, S. 30).

Prostatavolumen:

Wegen der oben erwähnten hohen Seedsabgangsrate stellten Patienten mit großen Resthöhlen nach vorausgegangener transurethraler Resektion oder Adenektomie eine Kontraindikation zur Spickung dar, die anfangs nicht genügend beachtet wurde. In diesen Fällen müssen Computertomogramm und Cystourethrogramm feststellen, ob genügend Prostatagewebe zur Verfügung steht.

Alter:

Auch die älteren Patienten, 17 waren über 65 Jahre alt, überstanden die Operation und die nachfolgende Zeit ohne wesentliche Komplikationen. Beim Vorhandensein eines guten Allgemeinzustandes stellt ein hohes Alter keine Kontraindikation zur Spickung dar.

Tumorprogression nach Vorbestrahlung:

Bei lokaler Progredienz des Prostatakarzinoms nach externer Hochvoltstrahlentherapie bietet sich in auserwählten Fällen die interstitielle Strahlentherapie mit Radioseeds an. In diesen Fällen sollte der Tumor 50 cm³ nicht überschreiten. CUMES und Mitarbeiter¹⁹ sahen bei gespickten

Patienten, die extern vorbestrahlt waren und eine Tumorgroße über 50 cm³ aufwiesen, schwere rektale Komplikationen und gehäuft Inkontinenz. Außerdem zeigten ein Drittel dieser Patienten Radioresistenz.

In unserem Krankengut haben wir nur einen solchen Patienten behandelt. Das Ergebnis war nicht überzeugend. Es kam zu einer Fernmetastasierung.

e) Das Lymphknotenstaging

Die ersten Stufen der nodalen Metastasierung erfolgen in den Obturator-, Iliaca externa- sowie den prae- und lateral-sacralen Gebieten³⁰. Hier finden sich auch die meisten Lymphknotenmetastasen^{30,41,63}. MC LAUGHLIN und Mitarbeiter⁶³ stellten bei 60 Patienten mit Lymphknotenbefall fest, daß das Obturatorius-Hypogastricusgebiet in 85 % der Fälle betroffen war. Nach Ergebnissen von GOLIMBU³⁰ waren die tiefen pelvinen Lymphknoten zu 14 % befallen.

Durch die pedale Lymphangiographie kommt aber die erste Lymphknotenstation im Obturatoriusgebiet nicht zur Darstellung⁵². Mikrometastasen werden nicht dargestellt und zwischen benignen Prozessen, z.B. Entzündungen und Metastasen, kann nicht unterschieden werden. Wahrscheinlich führen diese Tatsachen zu den, in der Literatur angegebenen, hohen, falschen Ergebnissen. Falschpositivergebnisse rangieren zwischen 36-59 % und Falschnegativergebnisse zwischen 36-42 %^{11,41,60,64}.

LAIBL und Mitarbeiter⁵⁶ konnten bei Untersuchungen in unserer Klinik die histologischen Befunde der Lymphaden-

ektomie mit den Befunden der Lymphangiographie bei 38 Patienten mit histologisch gesichertem Prostata- oder Blasenkarzinom vergleichen. Bei fast jedem zweiten Patienten wurde ein falsch negatives Ergebnis diagnostiziert. Falsch positive Befunde fanden sich nicht.

Bei unserem Patientengut waren ähnliche Ergebnisse vorhanden. Von 27 Untersuchungen stellten sich 9 als falsch heraus. Dies würde bedeuten, daß sich jede 3. Untersuchung als falsch herausstellt.

Die Lymphangiographie erweist sich somit als eine sehr ungenaue diagnostische Untersuchungsmethode. Sie muß als obsolet angesehen werden und sollte zum präoperativen Lymphknotenstaging bei bestehendem Prostatakarzinom verlassen werden.

f) Computertomographie:

Bei nur 18 unserer 28 Patienten konnte ein genaues Lymphknotenstaging mit Hilfe der Computertomographie durchgeführt werden. Eine klare Aussage über den Stellenwert dieser Methode in der Lymphknotendiagnostik ist deshalb ebenfalls schwierig. So befand sich unter diesen 18 Patienten einer, mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen, welche im Computertomogramm nicht zu sehen waren.

In den Untersuchungen von LAIBLE und Mitarbeiter⁵⁶ konnten bei 91 Patienten mit histologisch gesichertem Prostata- oder Blasenkarzinom gezeigt werden, daß sich die computertomographische Befunde in 25 % der Fälle mit den histologischen Befunden der Lymphadenektomie nicht decken. Dabei wurde in 22 % der Fälle ein falsch negatives und in 3 % ein falsch positives Ergebnis festgestellt. Zu ähnlichen Ergebnissen

kamen auch BENSON und GORE^{7,32}.

Der Vorteil der Computertomographie in dem präoperativen Lymphknotenstaging liegt vor allem darin, daß diejenigen Lymphknotengruppen, die lymphangiographisch nicht dargestellt werden können (siehe oben), auch miterfaßt werden.

Der Nachweis einer Metastasierung im Computertomogramm erfordert eine Vergrößerung der Lymphknotendurchmesser auf circa 1,5-2 cm⁸⁶. Ob entzündlich vergrößerte Lymphknoten oder maligner Befall, kann nicht unterschieden werden⁵⁶. Anhand der Literaturangaben erweist sich somit das Computertomogramm in der präoperativen Lymphknotendiagnostik als besser geeignet als die Lymphangiographie.

g) Enzymimmunoassay:

Stellenwert in der Therapieplanung:

Als wertvollstes Hilfsmittel in der präoperativen Lymphknotendiagnostik erwies sich die Bestimmung der prostata-spezifischen sauren Phosphatasenwerte mittels Enzymimmunoassay. Wir beobachteten intraoperativ keine positiven Lymphknoten bei 17 Patienten mit präoperativ normalen Phosphatasenwerten (Tab. 8, S. 44). Bei 2 Patienten mit präoperativ grenzwertigen und 9 Patienten mit eindeutig hohen Werten waren 5 Patienten lymphknotenpositiv. KOPPER und MITARBEITER⁵⁴ konnten bei 18 Patienten mit präoperativ erhöhten Phosphatasenwerten 12mal Lymphknotenmetastasen feststellen. Bei BAUER und MITARBEITER (aus: Faul, P., Allwein, J., S. 75-83)²⁴ waren von 14 lymphknotenpositiven Patienten 13mal präoperativ erhöhte Werte zu finden.

Ein präoperativ erhöhter PAP-Wert stellt somit keine Kontraindikation für die Spickung dar.

Stellenwert in der Verlaufsbeobachtung:

Bei postoperativer Normalisierung der PAP-Werte bei Patienten mit einem N_+ -Befund muß angenommen werden, daß alle Lymphknoten bei der Staginglymphadenektomie mitentfernt wurden. Weiterhin bestehende hohe Werte sprechen für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Nach GOLIMBU und Mitarbeiter³⁰ verläuft bei 14 % der Prostatakarzinompatienten die Metastasierung über den operativ nicht erfaßbaren sakralen Lymphstrang.

Wir beobachteten bei 5 unserer 6 Patienten mit präoperativ hohen PAP-Werten und einem N_0 -Befund, unmittelbar postoperativ einen Abfall dieses Wertes. Eine mögliche Nichterfassung von karzinombefallenem Lymphknotengewebe konnte vom Pathologen nach erneuter histologischer Aufarbeitung des Dissektates nicht verifiziert werden. Eine Erklärung dieses Phänomens liegt zur Zeit nicht vor.

Bei 4 Patienten traten Fernmetastasen auf. In 3 Fällen waren die prostataspezifischen sauren Phosphatasen präoperativ erhöht.

In Abbildung 20-23 ist der Zeitpunkt der Knochenmetastasierung (positives Knochenszintigramm) verglichen mit den PAP-Werten dargestellt. Bemerkenswert war, daß die Phosphatasen bereits vor der mit der Szintigraphie zu erkennen- den Knochenmetastasierung angestiegen waren und daß die Phosphatasen nach Orchiektomie prompt abfielen.

Beim Ansteigen der PAP-Werte muß mit einer Progression der Erkrankung gerechnet werden. In dieser Situation hat sich die Orchiektomie als nächster therapeutischer Schritt bewährt.

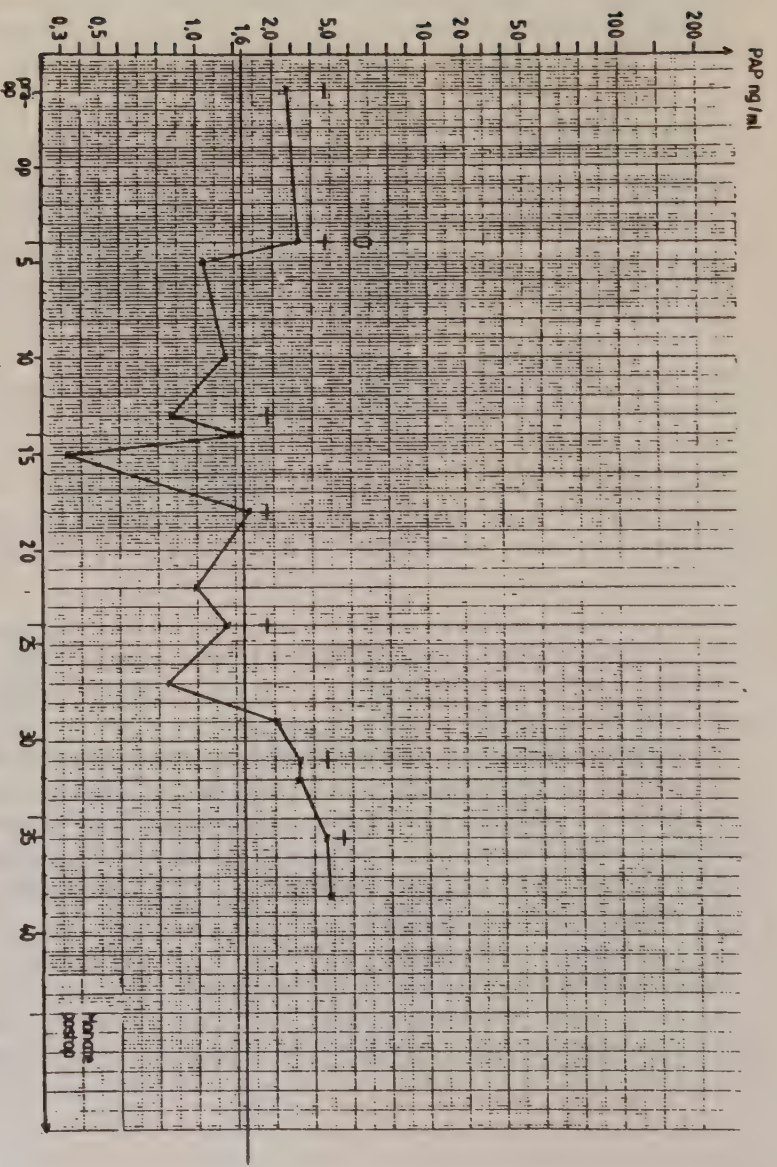


Abb.20 : Verhalten der prostataspezifischen sauren Phosphatasen bei Auftreten von Knochenmetastasen.

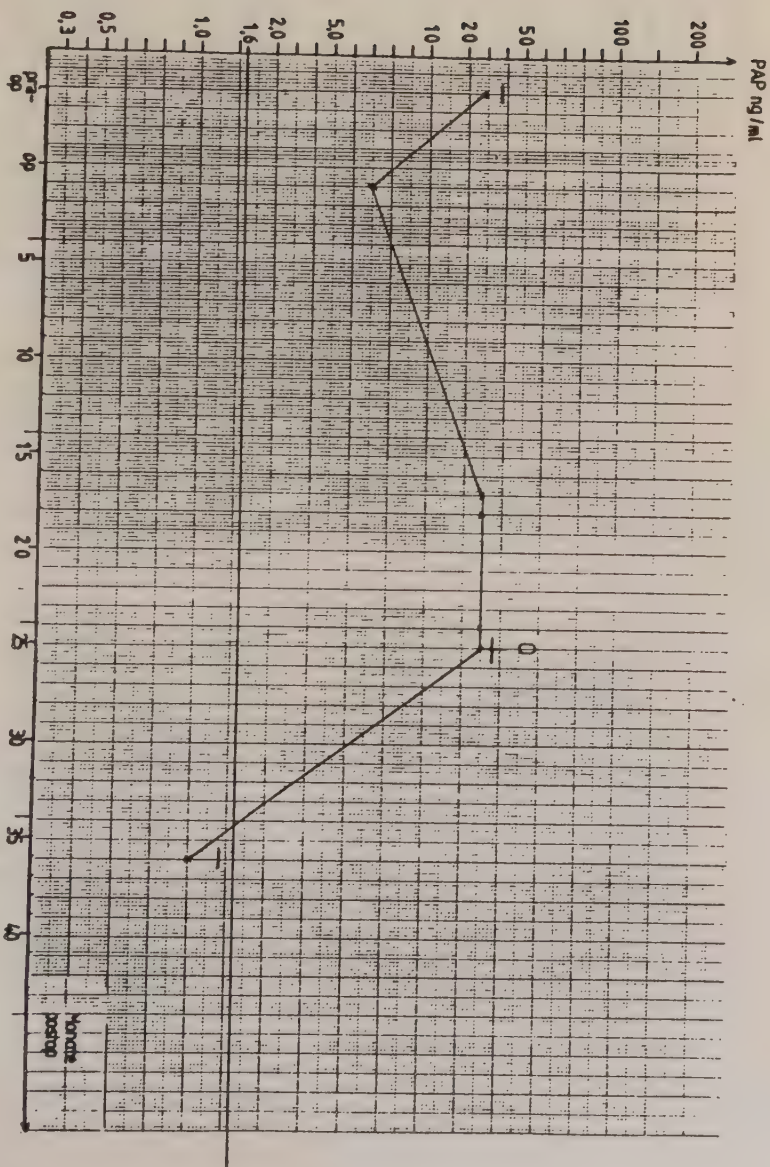


Abb. 21 : Verhalten der prostataspezifischen sauren Phosphatasen bei Auftreten von Knochenmetastasen.

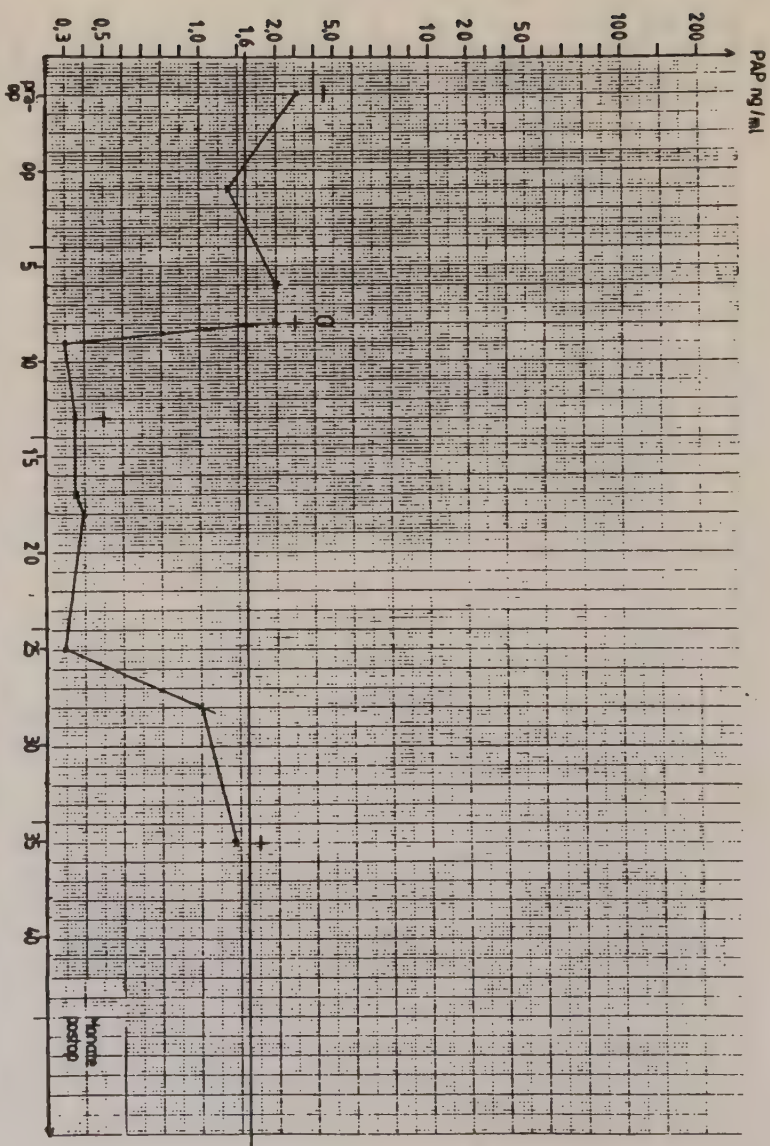


Abb. 22 : Verhalten der prostatespezifischen sauren Phosphatasen bei Auftreten von Knochenmetastasen.

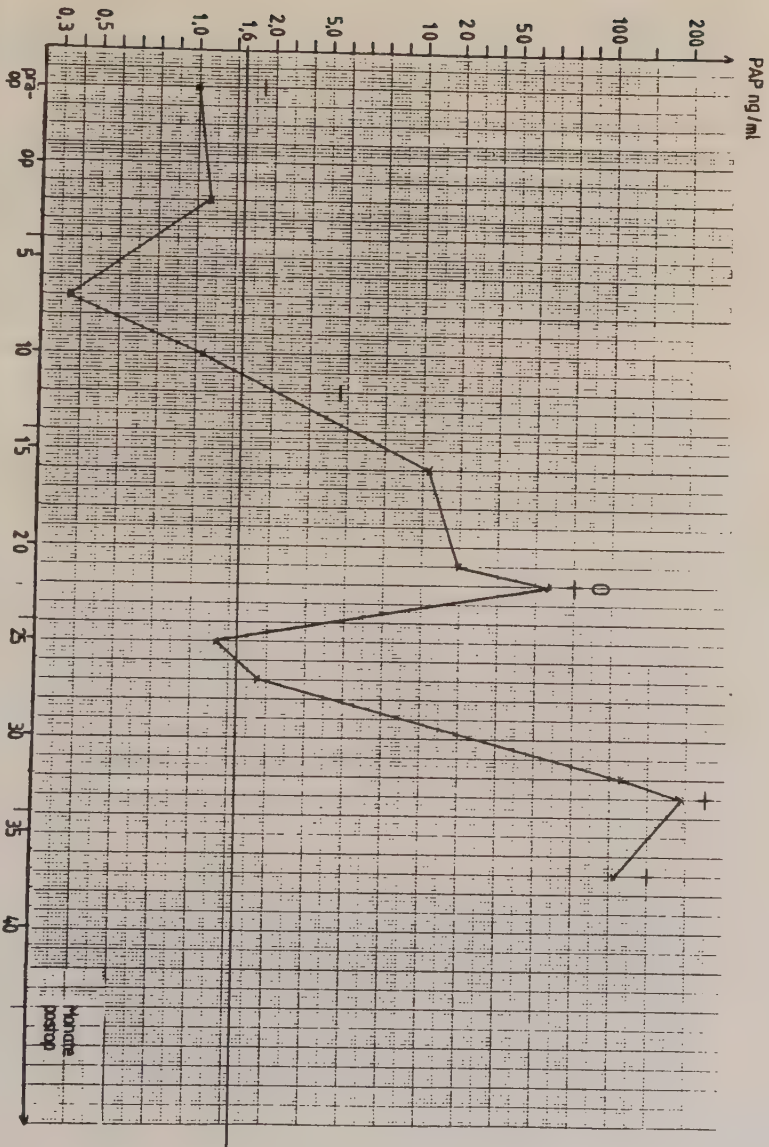


Abb.23 : Verhalten der prostata-spezifischen sauren Phosphatasen bei Auftreten von Knochenmetastasen.

Der therapeutische Wert dieser Maßnahme spiegelt sich auch in den PAP-Werten wieder, die immer zur Norm zurückkehrten. Das bedeutet, daß der Tumor hormonsensibel ist.

In 2 Fällen wurde nach Orchiektomie ein Wiederanstieg beobachtet. Dies muß bedeuten, daß der Tumor auch aus nicht hormonsensiblen Zellen besteht. Von diesen Zellen ausgehend schreitet dann die Krankheit nach einiger Zeit fort.

h) Pelvine Lymphadenektomie

Hat die pelvine Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom einen therapeutischen Effekt?

Nach Ergebnissen aus der Whitmore'schen Klinik ^{34,39}, treten bei Patienten mit einem N_+ -Befund, behandelt mit der pelvinen Lymphadenektomie und anschließender Jod-125-Implantation, innerhalb der ersten drei Jahre in 60 % der Fälle Knochenmetastasen auf. Nach fünf Jahren ist schon in 75 % der Fälle eine Skelettmetastasierung aufgetreten.

Die Zehn-Jahres-Überlebenszeit bei Patienten mit einem N_0 -Befund beträgt 87 % und bei Patienten mit einem N_{1-4} -Befund nur noch circa 7 %.

Wir kamen auch zu ähnlichen Ergebnissen. Bei zwei unserer fünf Patienten mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen traten 8 und 24 Monate postoperativ Knochenmetastasen auf. Einmal kam es lokal zu einem fortschreitenden Tumorwachstum. Zwei Patienten blieben 21 und 25 Monate postoperativ im klinischen Verlauf unauffällig.

Somit ist eine kurative Wirkung der pelvinen Lymphadenektomie anzuzweifeln.

Auf die pelvine Lymphadenektomie kann aber nicht verzichtet werden. Sie verstärkt die Genauigkeit des Stagings und steuert die Wahl der Therapie, wenn ihr histologisches Resultat erst postoperativ gesichert werden kann. Die Patienten, die das wachsende Risiko einer Fernmetastasierung tragen, Patienten mit metastatisch befallenen Lymphknoten, und eine erhöhte postoperative Überwachung benötigen, werden hierdurch ausfindig gemacht.

i) Verlaufsparameter:

Die wichtigsten Verlaufsparameter zur Verfolgung eines fortschreitenden Tumorwachstums sind

- a) das Miktionsverhalten,
- b) die prostataspezifischen sauren Phosphatasen mittels Enzymimmunoassay,
- c) die Knochenszintigraphie,
- d) die Feinnadelbiopsie.

ad a)

Das Miktionsverhalten objektiviert durch Uroflowmetrie und Restharnbestimmung gibt wichtige Hinweise auf das lokale Verhalten des Tumors. Bei einem Uroflow unter 15 g/sec. und einer Restharnmenge über 50 ml wird transurethral resezziert und aus der Histologie dann das weitere Vorgehen bestimmt.

Bei fünf unserer 28 Patienten mußte aufgrund zunehmender Miktionsbeschwerden 7,8,13,14 und 33 Monate postoperativ die transurethrale Resektion durchgeführt werden. Bei zwei Patienten zeigte die histologische Untersuchung eine lokale Progredienz der Erkrankung. Bei einem dieser beiden Patienten, der aufgrund eines N_2 -Befundes unmittelbar postoperativ plastisch orchiektomiert worden war, führten wir eine gegengeschlechtliche Hormonbehandlung (Honvan-Stoßtherapie für 10 Tage) durch. Der zweite Patient lehnte die Orchiektomie ab. Hier wurde eine systemische Estrazyttherapie für 6 Wochen durchgeführt. Beide Patienten blieben weiterhin 20 und 21 Monate postoperativ im klinischen Verlauf unauffällig.

Bei 2 weiteren Patienten führte der histologische Nachweis von lokaler Tumorprogredienz zu keiner weiteren therapeutischen Maßnahme, weil in beiden Fällen wegen radiologisch gesicherten Knochenmetastasen mit einer systemischen Therapie (Estrazyt) schon begonnen worden war. Bei einem weiteren Patienten zeigte die histologische Untersuchung ein rein adenomatöses Wachstum. Er blieb 36 Monate postoperativ klinisch unauffällig.

ad b.c)

Wenn die Phosphatasen ansteigen ist mit Sicherheit erhöhte Wachsamkeit erforderlich. Dies zeigten unsere Untersuchungen bei 4 Patienten, bei denen Phosphatasenerhöhungen immer dem Metastasennachweis im Knochenszintigramm vorausgingen. BAUER (aus: Faul, P., Allwein, J., S. 75-83)²⁴ konnte bei 40 neuentdeckten Prostatakarzinomen mit bereits bestehenden Fernmetastasen nur bei einem Patienten einen PAP-Wert unter der oberen Norm von 1,6 ng/ml feststellen. Bei 192 Patienten mit klinisch nachgewiesener Progression waren in 92 % der Fälle die PAP-Werte erhöht. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch RONAS und MITARBEITER⁷⁴.

Zur Erfassung von Fernmetastasen kann auch auf die halbjährliche Skelettszintigraphie nicht verzichtet werden. Im Zweifelsfall sollte die Diagnose röntgenologisch weiter abgesichert werden.

Wenn zwei, oder mehr als zwei hintereinander gemessene PAP-Werte in der Verlaufsbeobachtung hoch bleiben, muß überlegt werden, ob die Orchiektomie der nächste therapeutische Schritt ist. Liegt gleichzeitig ein positives Skelettszintigramm vor, ist auf alle Fälle die Indikation zur Orchiektomie oder zur Hormontherapie gegeben.

ad d)

Um Veränderungen am Tumor selbstwährend der Therapie beobachten zu können, steht uns die transrektale Feinnadelbiopsie als einfachste Methode zur Verfügung. Die Vorteile gegenüber der transperinealen Stanzbiopsie liegen in der geringeren Belastung des Patienten und der geringen Komplikationsrate von circa 1,5 %⁵⁰. Außerdem weist FAUL²⁵ auf die größere Wahrscheinlichkeit hin, den Tumor in seiner gesamten Ausdehnung zu erfassen, bedingt durch die Technik der fächerförmigen Aspirationsbiopsie.

HILARIS und Mitarbeiter⁴² versuchten mit ihren Standardarbeiten zu beweisen, daß durch die Gammastrahlung der intraprostatisch implantierten Jod-125-Seeds eine dosisabhängige, sichere Zerstörung des Tumorgewebes erzielt werden kann. Bei einer Herddosis zwischen 100 und 140 Gy blieb es in 30 % und bei einer Herddosis von 180 Gy in 10 % bei einer lokalen Tumorpersistenz. Mit einer vollständigen Tumordestruktion war erst bei einer Bestrahlung ab 300 Gy zu rechnen⁴¹. Eine klinische Tumorrück-

bildung bei höchst möglicher Herddosis von 30 mCi kann nicht vor Ablauf von 18 Monaten erwartet werden und die histologisch gesicherte Tumornivernichtung nicht vor Ablauf von 30-36 Monaten^{15,41,75}.

WHITMORE³⁸ lehnt die Biopsie zur Verlaufsbeobachtung mit der Begründung ab, ein negatives Ergebnis würde Tumorgewebe nicht ausschließen und wäre nicht aussagekräftig genug. Eine positive Biopsie müsse nicht einen aktiven Tumor beweisen, Arzt und Patient würden nur unnötig verunsichert werden.

BÜCKING⁹ weist auf die Schwierigkeit der Biopsie hin, die nach Strahlentherapie durch strahlenfibrotische Bindegewebsveränderungen verursacht wird. Unsere Erfahrungen zeigen, daß die Aussagekraft der Biopsie sehr kritisch zu beurteilen ist. Ein niedriger Regressionsgrad kann eine nicht erfaßbare Tumorprogression verschleiern. Ein hoher Regressionsgrad dagegen ist vielleicht doch Zeichen einer Tumorprogression. Die Überlebensraten unserer bisher behandelten Patienten sind jedoch insgesamt noch zu kurz um diesbezüglich eine exakte Aussage machen zu können.

Wir meinen deshalb, die Feinnadelbiopsie muß zur Verlaufsbeobachtung beibehalten werden, um ihren endgültigen Wert beurteilen zu können. Es gibt auch derzeit keine alternative Untersuchungsmethode zur Kontrolle des lokalen Tumorverhaltens.

Computertomographie:

Die Aussagekraft der Computertomographie in der Ver-

laufsbeobachtung ist gering. Bei uns wurde in keinem Fall ein tumorverdächtiges Wachstum im kleinen Becken festgestellt. Nur einmal war eine Größenzunahme des Tumors, auch durch den rektalen Tastbefund bestätigt, festzustellen. Aufgrund des geringen Aussagewertes und auch aus finanziellen Erwägungen würde es genügen die Computertomographie in jährlichen Abständen durchzuführen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Durch die Einführung der Jod-125-Spickung wurden die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Prostatakarzinoms erweitert. Die Überlebensraten aus der WHITMORE'schen Klinik ³⁹ zeigen, daß hier ein Verfahren zur Verfügung steht, womit auch kurativ behandelt werden kann. Fest steht auch, daß hier unter Berücksichtigung der Komplikationsraten, verglichen mit anderen Behandlungsmethoden, eine gleich gute und in manchen Fällen sogar bessere Lebensqualität erzeugt werden kann, als bei der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie. Die optimistisch stimmenden Ergebnisse dieser Behandlungsmethode müssen jedoch noch anhand eines größeren Patientenguts über einen längeren Zeitraum geprüft werden.

Zusätzlich zum präoperativen Lymphknotenstaging erwiesen sich nur die prostataspezifischen sauren Phosphatasen als geeignet. Mit der Lymphadenektomie konnte die Verdachtsdiagnose lediglich verifiziert oder falsifiziert werden.

Bei Bestimmung der Prostatagröße brachte die präoperative Computertomographie eine große zusätzliche Hilfe zur rektalen digitalen Palpation. Auch die Resthöhle bei vorresezierten Patienten konnte mit Hilfe der Computertomographie und der Cystourethrographie gut festgestellt werden.

Zum Grading war die präoperative transrektale Feinnadelbiopsie unerläßlich. Beim G₃-Patienten ist die Prognose wesentlich schlechter. Fast 70 % unserer Patienten mit klinisch festgestellter, progredienter Erkrankung wiesen

ein nieder differenziertes Karzinom auf. Die wichtigsten postoperativen Verlaufsparemeter waren das Miktionsverhalten, die prostataspezifischen sauren Phosphatasenwerte (Bestimmung mittels Enzymimmunoassay) und das Skelettszintigramm. Die transrektale Feinnadelbiopsie war in der Verlaufsbeobachtung nicht überzeugend, sie muß aber beibehalten werden, um überhaupt eine Kontrolle des lokalen Tumorgeschehens zu haben. Die Computertomographie erbrachte keine wesentlichen Vorteile im Verlauf. Einjährige Kontrollen waren ausreichend. In der Zwischenzeit kann man sich auf die rektale digitale Palpation verlassen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ANDERSON E.L., KUAN M.N., HILARIS B.S.: Modified Averaging method for J-125 interstitial implants; in George F.W. III; Modern interstitial and intracavitary radiation management: Masson, New York, Paris-Barcelona-Mailand-Mexico City-Rio de Janeiro (81).
2. BAGSHAW M.A., RAY G.R., PISTENA D.A., CASTELLINO R.A., MEARES E.M.: External radiation therapy of primary carcinoma of the prostate; Cancer 36, 723-728 (75).
3. BAGSHAW M.A.: External beam radiation therapy: Vortrag auf dem ICR 81, Brüssel, 24.06. - 01.07.1981.
4. BARZELL W., BEAN M., HILARIS B., WHITMORE W.F.: Prostatic adenocarcinoma: Relationship of grade and local extent to the pattern of Metastases; J. Urol 118, 278-282 (77).
5. BATATA M.A., HILARIS B.S., CHU F.C.H., WHITMORE W.F., SONG H.S., KIM Y., HOROWITZ B., SONG K.S.: Radiation therapy in adenocarcinoma of the prostate with pelvic lymphnode involvement on lymphadenectomy; Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6, 149-153 (80).
6. BELT E., SCHROEDER F.H.: Total perineal prostatectomy for carcinoma of the prostatic; J. Urol. 107, 91-97 (72).
7. BENSON K.H., WATSON R.A., SPRING D.B., AGEE R.E.: The value of computerized tomography in evaluation of pelvic lymph nodes; J. Urol. 126, 63-64 (81).

8. BÖCKING: Reproduzierbares zytologisches Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms, Akt. Urol. 12 , 278-282 (81).
9. BÖCKING A.: Zytologische Diagnostik der Prostata; Urologe A 22, 134-143 (83).
10. BOXER R.J., KAUFMANN J.J., GOODWIN W.E.: Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: 1951-1976, a review of 329 patients; J. Urol. 117, 208-213 (77).
11. BRENDLER C., CLEEVE L.K., ANDERSON E.E., PAULSON D.F.: Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate: Risk versus benefit; J. Urol. 124, 849-850 (77).
12. BRENDLER C., CLEEVE L.K., ANDERSON E.E., PAULSON D.F.: Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate: risk versus benefit: J. Urol. 124, 849-850 (80).
13. BRODERS A.C.: Epithelioma of genitourinary organs; Ann. surg. 75, 574-604 (22).
14. BRUCE A.W., O' CLEIREACHAIN F., MORALES A., AWAD S.A.: Carcinoma of the prostate: a critical look at staging; J. Urol. 117, 319-322 (77).
15. CANTRIL S.T., VAETH J.M., GREEN J.P.: Radiation therapy for lokalized carcinoma of the prostate. Correlation with histological grading: Front. Radiat. Ther. Oncol. 9, 274-294 (74).
16. CARLTON C.E., DAWOUD F., HUDGINS P., SCOTT R.: Irradiation treatment of carcinoma of the prostate: a preliminary report based on 8 years of experience; J. Urol. 108, 924-927 (72).

17. CORREA R.J., GIBBONS R.P., CUMMINGS K.B., MASON J.T.: Total prostatectomy for stage B carcinoma of the prostate; J. Urol. 117, 328-329 (77).
18. CULP O.S., MEYER J.J.: Radical prostatectomy in the treatment of prostatic cancer; Cancer 32, 1113-1118 (73).
19. CUMES D.M., GOFFINET D.R., MARTINEZ A., STAMEY T.A.: Complications of 125-Iodine Implantation and pelvic Lymphadenectomy for prostatic cancer with special reference to patients who had failed external beam therapy as their initial mode of therapy; J. Urol. 126, 620-622 (81).
20. CUPPS R.E., UTZ D.C., FLEMMING T.R., CARSON C.C., ZINCKE H., MYERS R.P.: Definitive radiation therapy for prostatic carcinoma: Mayer clinic experience; J. Urol. 124, 855-859 (80).
21. DIETZ R., DOHM G., KÖPPER B., SOMMER F.: Zur Strahlentherapie des Prostatakarzinoms; Strahlentherapie 157, 442-445 (81).
22. DONOHUE R.E., MANI J.H., WHITSEL J.A., MOHR S., SCANAVINO D., AUGSPURGER R.R., BIBER J.J., FAUVER H.E., WETTLAUER J.N., PFISTER R.R.: Pelvic lymphnode dissection; Urology XX, 559-565 (82).
23. ELDER J.S., JEWETT H.J., WALSH P.C.: Radical perineal prostatectomy for clinical stage B₂ carcinoma of the Prostate; J. Urol. 127, 704-706 (82).

24. FAUL P., ALTWEIN J.: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Prostata-Karzinoms, 2. Seminar für urologische Onkologie des Berufsverbandes deutscher Urologen e.V., (24. - 26. September 1982), Neu-Isenburg.
25. FAUL P.: Diagnostische und prognostische Bedeutung des zytologischen Differenzierungsgrades beim Prostatakarzinom; Urologe A, 22, 127-133 (83).
26. FLOCKS R.H., KERR H.D., ELKINS H.P., CULP D.A.: Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive Gold, Au-198: A preliminary report; J. Urol. 68, 510-522 (52).
27. FOWLER J.E., TORGERSON L., MC LEOD D.G., Stutzman R.E.: Radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy: Observations on the accuracy of staging with lymph node frozen sections; J. Urol. 126, 618-619 (81).
28. FREIHA, PISTENA, BAGSHAW: Pelvic lymphadenectomy for staging prostatic carcinoma: Is it always necessary? J. Urol. 122, 176-177 (79).
29. GIBBONS R.P., MASON J.T., CORREA R.J., CUMMINGS K.B., TAYLOR W.J., HAUFERMAN M.D., RICHARDSON R.G.: Carcinoma of the prostate: local control with external beam radiation therapy; J. Urol. 121, 310-312 (79).
30. GOLIMBU M., MORALES P., AL-ASKARII S., BROWN J.: Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer; J. Urol. 121, 617-620 (70).
31. GOLIMBU M., SCHINELLA R., MORALES P., KURUSU S.: Differences in pathological characteristics and prognosis of clinical A₂ prostatic cancer from A₁ and B disease; J. Urol. 119, 618-622 (78).

32. GORE R.M., MOSS A.A.: Value of Computed tomography in interstitial 125-J Brachytherapy of prostatic cancer; Radiology, 146, 453-458 (83).
33. GROSSMAN A.C., CARPINIELLO V., GREENBERG S.H., MALLO-
RY T.R., WEIN A.J.: Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate: review of 91 cases; J. Urol. 124, 632-634 (80).
34. GROSSMANN H.B., BATATA M., HILARIS B., WHITMORE W.F.: 125-J implantation for carcinoma of the prostate: Further follow up of first 100 cases; Urology XX, 591-598 (82).
35. HARISIADIS L.: Carcinoma of the prostate: treatment with external radiotherapy; Cancer 41, 2131-2135 (79).
36. HERR H.W.: Complicationes of pelvic lymphadenectomy and retropubic 125-J.-implantation; Urology XIV, 226-229 (79).
37. HERR H.W.: Jodine-125 implantation in the management of lokalized prostatic carzinoma; Urol. clin. North Am. 7, 605-613 (80).
38. HERR H.W., WHITMORE W.F.: Significance of prostatic biopsies after radiation therapy for carcinoma of the prostate; The Prostate 3, 339-350 (82).
39. HERR et al.: Interstitial Jod-125-Implantation in the management of localized prostatic cancer, MSKCC experience: Vortrag 1. Europäischer Workshop über interstitielle Strahlentherapie, Freiburg, 16. Juni (84).
40. HILARIS B.S., WHITMORE W.F., BATATA M.A., GRABSTALD H.: Radiation therapy and pelvic node dissection in the management of cancer of the prostate; Ammer J. Roentgen 121, 832-838 (74).

41. HILARIS B.S., WHITMORE W.F., BATATA M., BARZELL W.: Behavioral patterns of prostate adenocarcinoma following an 125-J. implant and pelvic node dessection, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* 2 , 631-637 (77).
42. HILARIS B.S., WHITMORE W.F., BATATA M., BARZELL W., TOKITA N.: 125-J.-implantation of the prostate: dose-response considerations; *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 12, 82-86 (78).
43. HILL D.R., CREWS Q.E., WALSH P.C.: Prostate carcinoma: Radiation treatment of the primary and regional lymphatics; *Cancer* 34, 156-160 (74).
44. HINDSLEY J.P., SANFELIPPO C.J., FOWLER J.E., WHITMORE W.F.: Mini-dose heparin therapy in pelvic lymphadenectomy and 125-J.-implantation for localized prostatic cancer; *Urology* XV, 272-275 (80).
45. HUDSON H.C., HOWLAND R.L.: Radical retropubic prostatectomy for cancer of the prostate; *J. Urol.* 108, 444-447 (72).
46. HUSSEY D.H.: Carcinoma of the prostate; in Fletcher G.H.: *Textbook of Radiotherapy* ed. 3 Philadelphia, Lea and Febiger. S. 894-914 (80).
47. ISAACS J.T.: Prostatic structure and function in relation to the etiology of prostatic cancer, *the Prostate* 4, 351-366 (83).
48. JACKSON, FOWLER E., BARZELL W., HILARIS B.S., WHITMORE W.F.: Complications of 125-Jodine implantation and pelvic lymphadenectomy in the treatment of prostatic cancer; *J. Urol.* 121, 447-451 (79).

49. JEWETT H.J.: The present status of radical prostatectomy for stages A und B prostatic cancer; Urologic Clinics of North America 2, 105-124 (75).
50. JOCHAM D., SCHMIEDT E., GÖTTINGER H., FAUL P., SCHMELLER N., LAIBLE V.: Die Prostatazytologie: Zwölf Jahre Erfahrungen mit der transrektalen Feinnadelbiopsie; Urologe A, 22, 120-126 (83).
51. KANDAZARI ST. J., BELIS J.A., KIM J. CH., GNEPP D.R., RILEY R.S.: Clinical results of early stage prostatic cancer treated by pelvic lymphadenectomy and 125-Jodine implants; J. Urol. 127, 923-927 (82).
52. KLOSTERHALFEN H.: Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms: Eine Veröffentlichung der medizinisch-wissenschaftlichen Buchreihe von Schering, Berlin (83).
53. KOPECKY A.A., LASKOWSKI T.Z., SCOTT R.: Radical retropubic Prostatectomy in the treatment of prostatic cancer; J. Urol. 103, 641-644 (70).
54. KOPPER et al: Die pelvine Lymphadenektomie als Staging-Verfahren in der N-Kategorie des Prostatakarzinoms: Vortrag I. Europäischer Workshop über interstitielle Strahlentherapie, Freiburg Juni 84.
55. KURTH K.H., ALTWEIN R., HOHENFELLNER: Die pelvine Lymphadenektomie als Staging-Operation des Prostatakarzinoms; Urologe A, 6, 65-69 (77).
56. LAIBLE V. et al: Der Wert der Computertomographie und Lymphangiographie zur Indikationsstellung und Therapieplanung bei der Behandlung des Prostatakarzinoms mit Jod-125-Seeds: Vortrag I. Europäischer Workshop, interstitielle Strahlentherapie, Freiburg 1984.

57. LEIBEL S.A., PINO Y., TORRES J.L., ORDER S.E.: Improved quality of life following radical radiation therapy for early stage carcinoma of the prostate; Urologic Clinics of North America, 7, 593-603 (80).
58. LEISTENSCHNEIDER W., NAGEL R.: Zytologische Verlaufskontrolle beim behandelten Prostatakarzinom; Extr. Urol. 1, 389-393 (78).
59. LIESKOVSKY, SKINNER, WEISENBURGER: Pelvic lymphadenectomy in the management of carcinoma of the prostate; J. Urol. 124, 635-638 (80).
60. LOENING S.A., SCHMIDT J.D., BROWN R.C., HAWLREY C.E., FULLON B., CULP P.A.: A Comparison between lymphangiography and pelvic node dissection in the staging of prostatic cancer; J.Urol. 117, 752-756 (77).
61. MC CULLOUGH D.L., PROUT G.R., DALY J.J.: Carcinoma of the prostate and lymphatic metastases; J. Urol. 65-71 (74).
62. MC CULLOUGH D.L., MC LAUGHLIN A.P., GITTES R.F.: Morbidity of pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for prostatic cancer; J.Urol 117, 206-207 (77).
63. MC LAUGHLIN A.P., SALZSTEIN S.L., MC CULLOUGH D.L., GITTES R.F.: Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases; J. Urol. 115, 89-94 (76).
64. MIDDLETON A.W.: Pelvic Lymphadenectomy with modified radical retropubic prostatectomy as a single operation; technique used and results in 50 consecutive cases; J. Urol. 125, 353-356 (81).
65. MOLLENKAMP J.S., COOPER J.F., KAYAN A.R.: Clinical experience with supervoltage radiotherapy in carcinoma of the prostate: A preliminary report; J. Urol. 113, 374-377 (75).

66. NICHOLSON T.C., RICHIE J.P.: Pelvic lymphadenectomy for stage B₁ adenocarcinoma of the prostate: justified or not?; J. Urol. 117, 191-201 (77).
67. PARFITT H.E., SMITH J.A., SEAMON J.P., MIDDLETON R.G.: Surgical treatment of stage A₂ prostatic carcinoma: significance of tumor grade and extent; J. Urol. 129, 763-765 (83).
68. PASCHKIS R., TITTINGER W.: Radiumbehandlung eines Prostatasarkoms ; Wien, klin. Wschr. 48, 1715 (1910).
69. PEREZ C.A., BAUER W., GARZEN R., ROYCE R.K.: Radiation therapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate; Cancer 40, 1425-1433 (77).
70. PEREZ C.A., WALZ B.J., ZIVNUSKA F.R., PIELPICH M., PRASAD K., BAUER W.: Irradiation of carcinoma of the prostate localized to the pelvis: analysis of tumor response and prognosis; Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 6, 555-563 (80).
71. PROUT G.R., HEANY J.A., GRIFFIN P.P., DALY J.J., SHIPLEY W.V.: Nodal involvement as a prognostic indicator in patients with prostate carcinoma; J. Urol. 124, 226-231 (80).
72. RAY, CASSADY, BAGSHAW: Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. A report on 15 years of experience; Radiology 106, 407-418 (73).
73. RHAMY R.K., WILSON S.K., CALDWELL W.L.: Biopsy-proved tumor following definitive irradiation for resectable carcinoma of the prostate; J. Urol. 107, 627-630 (72).

74. RONAS N.A., VEENEMA R.J., HSU K.C., TOMASHEFSKY P.,
LATTINER J.K., TANNENBAUM M.: Bone marrow acid phosphatase in prostatic cancer assessment by immunoassay and biochemical methods; J. Urol. 124, 392-395 (80).
75. SHELLHAMMER P.E., LADAGA L.E., EL-MAHDI A.: Histological characteristics of prostatic biopsies after 125-Jodine implantation; J. Urol. 123, 700-705 (80).
76. SOGANI C.: Carcinoma of the Prostate: Treatment with Pelvic Lymphadenectomy and Jodine-125 Implants; Clin. Bull IX, 24-31 (79).
77. SOMMERKAMP H., KNÜFERMANN H., WANNENMACHER M.: Radioaktive Dauerimplantate in der Therapie des Prostatakarzinoms. Eine neue Technik der Strahlentherapie; Fortschr. Med. Nov., 99, 1696-1699 (81).
78. SOMMERKAMP H., KNÜFERMANN H., WANNENMACHER M.: Die interstitielle Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit Jod-125: Klinischer Erfahrungsbericht, Akt. Urol. 13, 268-272 (82).
79. SPENGLER A., KLEBER R.: Psychische und sexuelle Situation von Patienten nach radikaler Prostatektomie; MMW 124, 221-225 (82).
80. SPIESSL B., SCHREIBER O., WAGNER G. (Hrsg): TNM-Atlas Illustrated guide to classification of malignant Tumor (VICC); Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York (82).
81. SCHROEDER H., BELT E.: Carcinoma of the prostate: a study of 213 patients with stage C tumors treated by total perineal prostatectomy; J. Urol. 114, 257-260 (75).

82. TAYLOR W.J., RICHARDSON R.G., HAUFERMAN M.P.: Radiatio therapy for localized prostate cancer; Cancer 43, 1123-1127 (79).
83. TOMLINSON R.L., CURRIE D.P., BOYCE W.H.: Radical prostatectomy: Palliation for stage C of the prostate; J. Urol. 117, 85-86 (77).
84. VEENEMA R.J., GURSEL E.O., LATTIMER J.K.: Radical retropubic prostatectomy for cancer a 20-years experience; J. Urol. 117, 330-331 (77).
85. WALSH P.C., JEWETT H.J.: Radical surgery for prostatic cancer; Cancer 45, 1906-1911 (80).
86. WALSH J.W., AMENDOLA M.A., KONERDING K.F., TISNADO J., HAZRA T.A.: Computed tomographic detection of pelvic and inguinal lymphnode metastasis from primary and recurrent pelvic malignant disease; Radiology 137, 157-166 (80).
87. WANNENMACHER M., SOMMERKAMP H., KNÜFERMANN H., KUPHAL K.: Die interstitielle Strahlentherapie in der Behandlung des Prostatakarcinoms: Deutsches Ärzteblatt 20, 1371-1377 (79).
88. WHITEHEAD E.D., HUH S.H., GARCIA R.L., RAO R., LEITER E.: Interstitial irradiation of carcinoma of the prostate with 125 iodine and simultaneous extraperitoneal pelvic lymphadenectomy in 32 patients: trials, tribulations and possible triumphs; J. Urol. 126, 366-371 (81).
89. WHITMORE W.F.: Symposium on hormones and cancer therapy: Hormons therapy in prostatic cancer; Am. J. Med. 21, 697 (57).

90. WHITMORE W.F., HILARIS B., GRABSTALD H.: Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer; J. Urol. 108, 918-920 (72).
91. WHITMORE W.F.: The natural history of prostatic cancer, Cancer 32, 1104-1112 (73).
92. WILLIAMS J., MARSHALL V.F., GRAY G.F.: Radical perineal prostatectomy with bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate; J. Urol. 113, 380-384 (75).
93. YOUNG J.A., BOHNE: Carcinoma of the Prostate; treatment and survival with radical prostatectomy; J. Urol. 107, 1041-1042 (72).
94. ZINCKE H., FLEMMING T.R., FURLOW W.L., MEYERS R.P., UTZ D.C.: Radical retropubic prostatectomy for high-stage of cancer of the prostate; Cancer 47, 1901-1910 (81).
95. ZINCKE H., FARROW G.M., MEYERS R.P., BENSON R.C., FURLOW W.L., UTZ D.C.: Relationship between grade and stage of adenocarcinoma of the prostate and regional pelvic lymph node metastases; J. Urol. 128, 498-501 (82).

D A N K S A G U N G

Besonderen Dank richte ich an Herrn Prof. Dr. med. Roland Tauber für die Überlassung des Themas und für die optimale Führung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn Kube, dem ich die Anfertigung der Photographien und Montagen sowie bei Frau Ganzmann, der ich die zytologischen Abbildungen verdanke.

L e b e n s l a u f

Ich, Jan Richard Freddy Berkowicz wurde am 11.07.1957, als Sohn des Forstrates Alfred Berkowicz und seiner Ehefrau Mariana, geborene Fagerberg, in Norrköping (Schweden) geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und dem naturwissenschaftlichen Gymnasium in Norrköping bestand ich im Juni 1978 das schwedische Abitur.

Nach 11-monatigem Wehrdienst begann ich im Oktober 1979 das Medizinstudium in München, das ich im Herbst 1985 mit dem Staatsexamen abschloß.

